

Vestibuläre Hirnaktivität des hPIVC bei Kalorischer und Optokinetischer Reizung untersucht mittels MEG

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von
Marcel Pawlowski
geboren am 13. 06. 1976 in Tichau/Polen

Gutachter

1. Prof. Dr. Otto W. Witte, Universität Jena
2. Prof. Dr. Jens Haueisen, TU-Ilmenau
3. Prof. Dr. Ekkehard Schleußner, Universität Jena

Tag der öffentlichen Verteidigung: 3. Februar 2009

Abkürzungsverzeichnis

BEM	<i>Engl.</i> Boundary Element Model
CSF	Cerebrospinalfluid
ECD	<i>Engl.</i> Equivalent Current Dipole
EEG	Elektroencephalographie
EOG	Elektrookulographie
EPSP	exzitatorisch postsynaptisches Potential
fT	Femtotesla
fMRI	<i>Engl.</i> functional Magnet Resonance Imaging
hPIVC	humaner (menschlicher) Parieto-Insular Vestibular Cortex
ICA	<i>Engl.</i> Independent Component Analysis
IPSP	inhibitorisches postsynaptisches Potential
MEG	Magnetenzephalographie
MGFP	<i>Engl.</i> Mean Global Field Power
MSI	<i>Engl.</i> Magnetic Source Imaging
MT+	humanes Äquivalent der Mittleren Temporalen Area des Affen
OKN	Optokinetischer Nystagmus
PET	Positronen Emissions Tomographie
PIVC	Parieto-insulärer vestibulärer Cortex
RMS	<i>Engl.</i> Root Mean Square (= global field power)
SNR	<i>Engl.</i> Signal-to-Noise-Ratio
SQUID	<i>Engl.</i> Superconducting Quantum Interference Device
SVD	<i>Engl.</i> Singular Value Decomposition
STG	Superior Temporal Gyrus
VOR	Vestibulo-Okulärer-Reflex
VPS	<i>Engl.</i> Visual posterior sylvian Area

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	6
2.	Einleitung	
	2.1 Der vestibuläre Cortex	7
	2.2 PIVC als Kern des vestibulären Cortex	10
	2.3 Visuell-vestibuläre Interaktion	11
3.	Ziele der Arbeit	13
4.	Grundlagen	
	4.1 Entstehung des elektrischen Dipols	14
	4.2 Theoretische Grundlagen der MEG Messung	16
	4.3 Das Inverse Problem	19
	4.3.1 Der Volumenleiter	20
	4.3.2 Das Quellenmodell	21
	4.4 Die Darstellung des Dipols	22
	4.5 Vorteile des MEG gegenüber dem EEG	24
5.	Material und Methoden	
	5.1 Probanden	26
	5.2 Messung	26
	5.3 Signalvorverarbeitung zur Rauschminderung	
	5.3.1 Averaging des Signals	32
	5.3.2 Digitale Filter	33
	5.3.3 Komponentenzerlegung mittels ICA	34
	5.4 Magnetic Source Imaging: Dipol-Rekonstruktion	
	5.4.1 Erstellen des BEM-Modells	35
	5.4.2 Dipolmodell und Quellenberechnung	36

6.	Ergebnisse	
6.1	Messbarkeit des hPIVC	39
6.2	Dipollokalisierung	41
6.3	Dipolstärke	44
6.4	Latenz	45
7.	Diskussion	
7.1	Messbarkeit des hPIVC	46
7.2	Dipollokalisierung	46
7.3	Dipolstärke	47
7.4	Latenz	48
7.5	Einfluß der Nystagmusrichtung	50
8.	Schlußfolgerung	52
9.	Literaturverzeichnis	53
10.	Danksagung	56
11.	Lebenslauf	57
12.	Ehrenwörtliche Erklärung	58

1. Zusammenfassung

Die posteriore Insel und die retroinsuläre Region können als humaner parieto-insulärer vestibulärer Cortex (hPIVC) bezeichnet werden, nachdem es mittels Positronemissionstomographie (PET) und funktioneller Kernspintomographie (fMRI) als das menschliche Homolog des parietoinsulären vestibulären Cortex (PIVC) der Affen identifiziert werden konnte. PET und fMRI sind indirekte Messmethoden der neuronalen Aktivität und haben im Verhältnis zum MEG eine schlechtere zeitliche Auflösung. Wir untersuchten die kortikale Tätigkeit von neun gesunden Probanden direkt mittels der Magnetencephalographie (MEG) während optokinetischer und kalorischer Stimulierung. Gleichzeitig registrierten wir die Augenbewegung beim Nystagmus mittels Elektrooculographie (EOG) und korrelierten die gemessene hPIVC-Aktivität mit der schnellen Phase des Nystagmus (Sakkade). Bei 7 von 9 Probanden (78%) fanden wir für kalorisch- als auch optokinetisch induzierte Nystagmen magnetische Dipole, die eine Feldstärke zwischen 25 und 170 fT aufzeigten und in den individuellen MRTs der Probanden in der hinteren Inselregion lokalisiert waren. Der Zeitpunkt der maximalen Aktivität des hPIVC ist für beide Bedingungen bei rund 200 ms nach der Sakkade. Eine hPIVC-Aktivität allein nach Sakkaden ist nicht bekannt, sodass diese Studie auf Grund der induzierten Eigenbewegungswahrnehmung (Autovektion) die These stützt, dass der hPIVC als Kern des vestibulären Cortex einen vestibulären Beitrag zur okulomotorischen Steuerung liefert. Einen wesentlichen Unterschied zwischen kalorisch- und optokinetisch induzierter kortikaler Aktivität in Bezug auf Lokalisation konnten wir nicht feststellen sowie auch keinen Einfluss der Richtung des Nystagmus wahrnehmen.

2. Einleitung

Die posteriore Insel und die retroinsuläre Region scheinen das menschliche Homolog des parieto-insulären vestibulären Cortex (PIVC) des Affen zu sein, die durch Untersuchungen auf Zellebene als kortikale vestibuläre Region gekennzeichnet werden konnte (Grusser, Pause et al. 1990; Grusser, Pause et al. 1990). Diese Region scheint für die Verarbeitung von vestibulären Signalen sowie der Generierung räumlicher Orientierung eine Schlüsselrolle zu spielen (Brandt et al., 1994; Guldin Grusser 1996, Hegemann et al., 2004). Kortikale Aktivität während kalorischer- und optokinetischer Stimulierung wurde durch mehrere PET- (Bottini, Sterzi et al. 1994) und fMRI-Studien gezeigt (Bucher, Dieterich et al. 1997; Dieterich, Bucher et al. 1998; Dieterich and Brandt 2000; Suzuki, Kitano et al. 2001; Fasold, von Brevern et al. 2002). Andere Studien fanden während der optokinetischen und vestibulären Stimulierung eine reziproke inhibierende Interaktion zwischen hPIVC und dem visuellen System (Brandt, Bartenstein et al. 1998). PET und fMRI sind hierbei gleichfalls nur indirekte Messmethoden der neuronalen Tätigkeit und haben im Vergleich zum MEG eine schlechtere zeitliche Auflösung.

2.1 Der vestibuläre Cortex

Die vestibulären Bahnen verlaufen vom VIII. Hirnnerven über die vestibulären Kerne und aufsteigende Fasern wie den Fasciculus longitudinalis medialis zu den okulomotorischen Kernen und den supranucleären Integrationzentren in den pontomesenzephalen und rostralen mesenzephalen Hirnstamm. Von dort erreichen sie einige vestibuläre Cortexareale über thalamische Projektionen. Die Vielfältigkeit der Darstellungen von vestibulären kortikalen Arealen, wie sie in elektrophysiologischen Tierexperimenten skizziert werden, deutet bereits darauf hin, dass es wahrscheinlich keinen primären vestibulären Cortex vergleichbar dem primären visuellen Cortex gibt; zumal die meisten vestibulären Funktionen nicht spezifisch vestibulär sind. Vielmehr beruhen sie auch auf visuell- und somatosensorischen Afferenzen. Diese drei Systeme - vestibulär, visuell und somatosensorisch - stellen vereinfachte Informationen über Position und Bewegung unseres Körpers im Verhältnis zum externen Raum zur Verfügung. Die zwei

hauptsächlichen Funktionen des kortikalen vestibulären Systems sind die Wahrnehmung der Vertikalität und der Eigenbewegung. Wahrnehmung der Vertikalität beruht hauptsächlich auf den Otolithen; Wahrnehmung der Eigenbewegung bezieht die Otolithen sowie die Bogengänge mit ein.

Untersuchungen an Tieren haben einige eindeutige und abgrenzbare Areale im parietalen und temporalen Cortex aufgezeigt, die vestibuläre Afferenzen empfangen, nämlich Areal 2v an der Spitze des intraparietalen Sulcus (Fredrickson, Scheid et al. 1966; Schwarz and Fredrickson 1971; Buttner and Buettner 1978), Areal 3aV im Sulcus centralis (vestibuläre Region für Nacken und Stamm des Areals 3a) (Ödkvist 1974), der parieto-insuläre vestibuläre Cortex (PIVC) am posterioren Ende der Insel (Grüsser, Pause et al. 1990; Grüsser, Pause et al. 1990) und Areal 7 im inferioren parietalen Lappen 7 (Abb. 1). Diese Areale empfangen nicht nur bilateral vestibuläre Informationen von den vestibulären Kernen, sondern sie projizieren umgekehrt auch direkt zu den vestibulären Kernen nach kaudal (Akbarian, Grüsser et al. 1994; Guldin and Grüsser 1996; Jeannerod 1996). Folglich könnte die kortikofugale Rückkopplung die vestibuläre Hirnstammfunktion modulieren und ein zu erwartendes Ergebnis von geplanten Bewegungen vorausschicken (Cullen and Roy 2004).

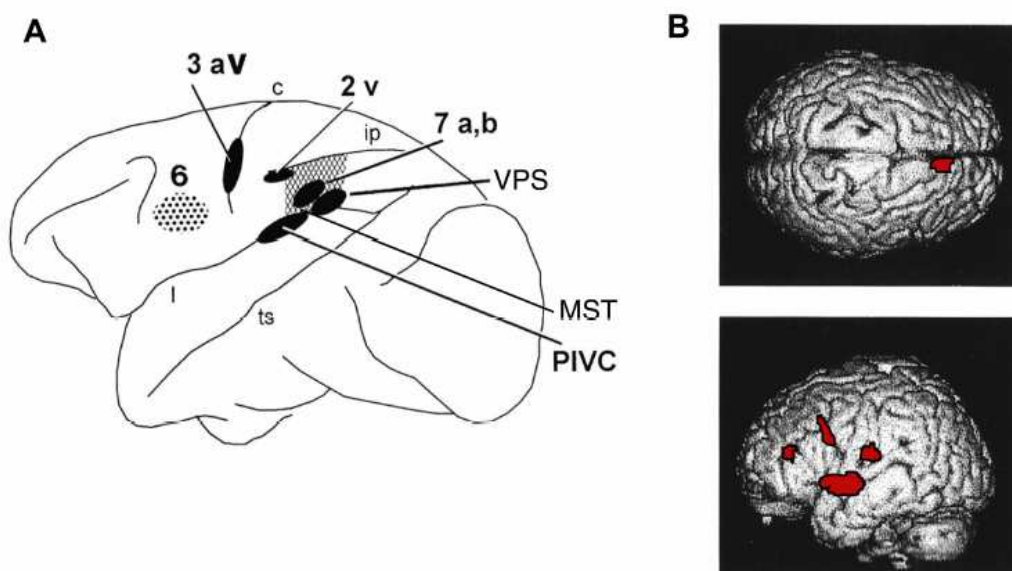


Abb. 1: Vereinfachte Darstellung eines Affengehirns (A, links) mit den experimentell stimulierten Arealen, die vestibulären Input empfangen: Areal 2v am anterioren Ende des intraparietalen Sulcus, Areal 3a im Sulcus centralis, Areal 6, multisensorisches Areal 7 im

inferioren Parietallappen, der PIVC am posterioren Ende der Insel, und schließlich das visuo-temporale sylvische (VTS) Areal, nahe dem PIVC. PET-Studien am Menschen (B, rechts): Unterschiedliche rCBF nach kalorischer Reizung ($n = 9$, rechtes Ohr) mit 44°Wasser versus Reizung mit körpertemperiertem Wasser. Alle angezeigten Voxels waren über einem Signifikanzniveau von $p < 0.01$. Es ist möglich, einige eindeutige temporoparietale Areale zu unterscheiden: der posteriore Teil der Insel, der dem PIVC entsprechen könnte, der superiore temporale Gyrus, der praezentrale Gyrus, Areale 6 und 7, möglicherweise 2v und der praefrontale Cortex (Brandt and Dieterich 1999) .

Der Erkenntnisstand über die Funktion des vestibulären Cortex beim Menschen ist aktuell noch nicht exakt. Es wird hauptsächlich von den Stimulationsexperimenten aus der älteren Literatur und von neuen Aktivierungsstudien mittels PET (Bottini, Sterzi et al. 1994; Brandt, Bartenstein et al. 1998) und fMRI (Bucher, Dieterich et al. 1997; Dieterich, Bucher et al. 1998; Fasold, von Brevern et al. 2002) abgeleitet. Von Affen auf Menschen zu extrapolieren ist nicht immer möglich, wie Andersen und Gnadt (Andersen and Gnadt 1989) für Brodmann Areal 7 im Rhesusaffen und in den Menschen demonstriert haben. Areal 2v, wie von Foerster beschrieben, gehört äußerst wahrscheinlich zum vestibulären Cortex (Foerster 1936). Der parieto-insuläre vestibuläre Cortex (PIVC) entspricht am ehesten einer Region, die durch elektrische Stimulierung mittels tiefer Elektroden innerhalb der sylvischen Fissur zu vestibulären Empfindungen führt; nach Penfield und Jasper (Penfield and Jasper 1954) medial zur akustischen Hörrinde lokalisiert.

Alle Untersuchungen der so genannten vestibulären Areale mittels Mikroelektroden konnten zeigen, dass die Neuronen multisensorisch sind: sie reagieren nicht nur auf die vestibuläre, sondern auch auf somatosensorische und optokinetische Stimulierung: PIVC (Grüsser, Pause et al. 1990; Grüsser, Pause et al. 1990), Bereich 2v (Buttner and Buettner 1978), Bereich 3a (Ödkvist 1974). Diese Aussagen beruhen auf Experimenten, in denen zunächst kortikale Mikroelektrodenableitungen von vestibulär, optokinetisch sowie somatosensorisch stimulierten Affen zur Identifikation von Arealen führten, deren Konnektivität postmortal untersucht wurde.

Von diesen unterschiedlichen sensorischen Systemen, die reduzierte Informationen für räumliche Lagebestimmung und die Haltungssteuerung zur Verfügung stellen,

spielen die vestibulären Signale eine dominierende Rolle. Hierzu dienen klinische Vertigo-Syndrome mit Desorientierung und Fallneigung als gutes Beispiel. Und auf Grund dieser multisensorischen Interaktion verursachen vestibuläre Stimuli umgekehrt Empfindungen, die vestibuläre, somatosensorische und auch visuelle Qualitäten haben.

2.2 Der parietoinsuläre vestibuläre Cortex als Kern des vestibulären Cortex

Angesichts der starken Verbindungen zwischen PIVC und anderen vestibulären Cortexarealen (hauptsächlich 3aV und 2v) sowie den vestibulären Hirnstammkernen postulieren Guldin und Grüsser (Guldin and Grüsser 1996), dass der PIVC der Kern innerhalb des vestibulären kortikalen Systems ist. Ungefähr 50% der Neuronen in diesem Kernareal reagieren auf vestibuläre Stimulierung sowie zusätzlich auf somatosensorische, optokinetische oder visuelle Stimuli. Der PIVC wird aber nicht nur in der Verarbeitung von vestibulären, somatosensorischen und visuellen Informationen miteinbezogen, wann immer sich die Position des Körpers in Beziehung zum extrapersonalen Raum ändert (Guldin and Grüsser 1996), sondern auch, wenn in unveränderter Körperposition ein optokinetischer Nystagmus ausgeführt wird (Dieterich, Bucher et al. 1998).

Die Terminologie und die Einteilung der Insel und ihrer umgebenden Opercula variiert von Spezies zu Spezies entsprechend der zytoarchitektonischen Struktur. Als Zentrum von sich überlappenden Infarktarealen bei Patienten mit pathologischer Neigung der subjektiven Vertikalität konnte die posteriore Insel (siehe Abb. 2) ausgemacht werden (Brandt, Dieterich et al. 1994), ein Areal, das Pandya und Sanides (Pandya and Sanides 1973) als „reipt“ (retroinsular parietal Cortex) beim Rhesusaffen bezeichneten und das Grüsser et al. (Grüsser, Pause et al. 1990) als PIVC abgrenzten, ein Teil des retroinsulären Cortex (Ri). Der humane PIVC reicht vermutlich in die zervikale Repräsentanz des sekundären somatosensorischen Cortex (SII) und das parietale Operculum hinein. Vom hPIVC nach kaudal gesehen, ist die sekundäre Hörrinde benachbart. Dies deckt sich mit der klinischen Beobachtung (Smith 1960), dass Tinnitus und kontralaterale Parästhesie vor oder gleichzeitig mit Vertigo bei vestibulärer Epilepsie auftreten können.

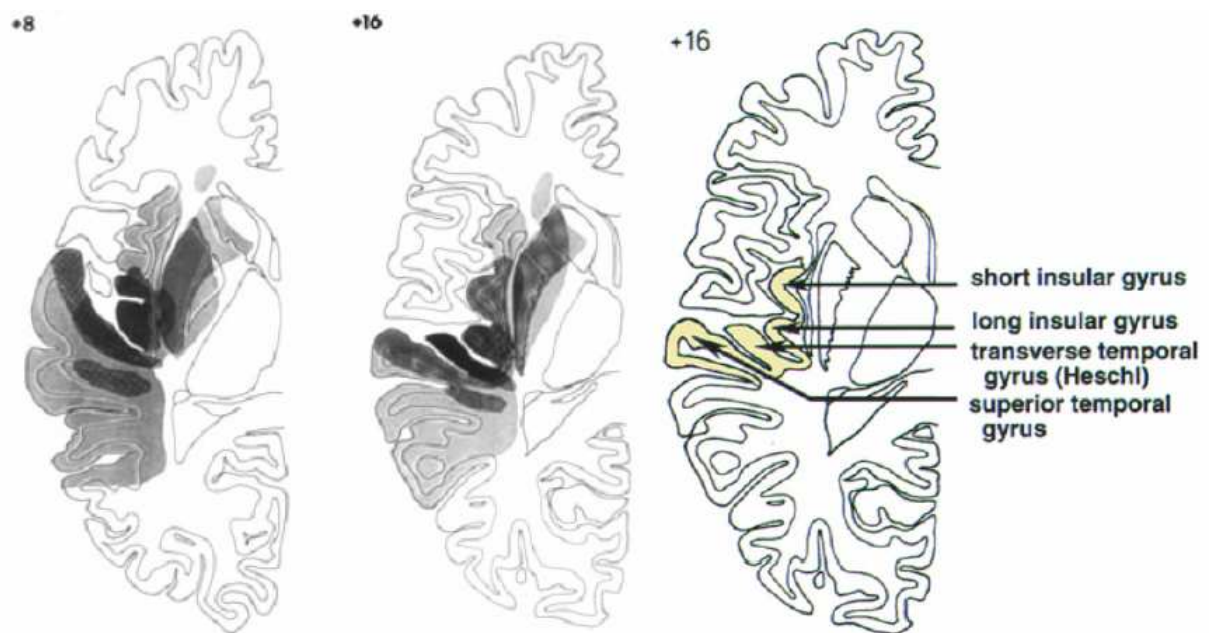


Abb. 2: Schnittmenge von infarzierten Bereichen (Art. cerebri media) mittels MRI bei sieben Patienten untersucht, die mit wesentlichen vestibulären Defiziten einher gingen (z.B. kontraversive Neigung der subjektiven Vertikalität). Die Schnittmenge beinhaltet den STG, den posterioren Teil der Insel, sowie die Heschl'sche Querwindung (Karnath and Dieterich 2006)

2.3 Visuell-vestibuläre Interaktion

Ferner bestehen Hinweise für eine reziproke hemmende visuell-vestibuläre Interaktion. Unter vestibulärer kalorischer Stimulierung zeigten PET-Studien beim Menschen wiederholt Aktivität in der posterioren Insel, im temporoparietalen Cortex, im Putamen und dem anterioren Zingulum (Bottini, Sterzi et al. 1994). Dagegen zeigte eine optokinetische Stimulierung mit großer Sichtbreite, die zum Gefühl der Eigenbewegung führt, überraschenderweise eine regionale Blutflussminderung (relative Deaktivierung) der posterioren Insel (PIVC) im Verhältnis zur reinen Objektbewegung und somit eine reziproke inhibitorische visuell-vestibuläre Interaktion (Brandt, Bartenstein et al. 1998). Des Weiteren zeigte eine PET-Studie von Wenzel et al. (Wenzel, Bartenstein et al. 1996), dass unter kalorischer Stimulierung eine Deaktivierung des visuellen Cortex statt findet. Doch schließlich ist

die Datenlage insgesamt noch inhomogen und die These der reziprok-inhibitorischen visuell-vestibulären Interaktion fraglich, da bei visueller Bewegungsstimulation sowohl eine Aktivierung in der posterioren Insel (siehe Abb. 3) (Bucher, Dieterich et al. 1997; Dieterich, Bucher et al. 1998) als auch ein verminderter zerebraler Blutfluss beschrieben wurde (Brandt, Bartenstein et al. 1998).

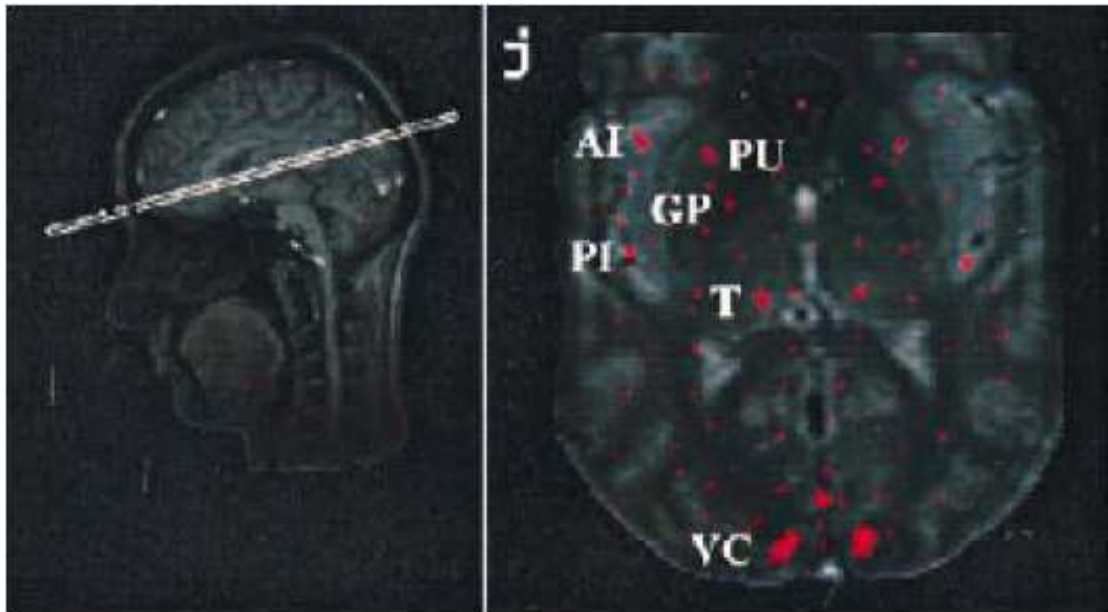


Abb. 3: Aktivierung der posterioren Insel (PI) nach optokinetischer Stimulation in einer fMRI-Studie (Dieterich et al., 1998).

3. Ziele der Arbeit

Mittels Magnetenzephalographie sollen bei gesunden Probanden die kortikale Repräsentation der hPIVC erstmals nicht invasiv unter optokinetischer und kalorischer Stimulierung identifiziert werden und somit ein Beitrag zu einem grundlegenden Verständnis räumlicher Orientierungsprozesse beim Menschen geleistet werden. Die Daten sollen weiterhin Grundlage weiterführender MEG-Experimente sein, die im Rahmen des Biomagnetischen Zentrums Jena einen Bestandteil zukünftigen wissenschaftlichen Interesses darstellen könnten.

Im Einzelnen sollen mit dieser Arbeit folgende Fragen beantwortet werden:

- a) Welcher Anteil der Probanden zeigt eine hPIVC-Aktivierung im MEG unter optokinetischer und kalorischer Stimulierung?
- b) Besteht ein Unterschied in der Quellenlokalisation zwischen optokinetischer und kalorischer Stimulierung?
- c) Welche Dipolstärken weist der hPIVC nach optokinetischer und kalorischer Stimulierung auf?
- d) Besteht eine Latenz der maximalen hPIVC-Aktivität im Verhältnis zum Ende der Sakkade?
- e) Hat die Nystagmusrichtung einen Einfluss auf die hPIVC-Aktivität?

4. Grundlagen

4.1 Entstehung des elektrischen Dipols

Für die messbaren Hirnaktivitäten sind die postsynaptischen Potentiale ausschlaggebend. Die Aktionspotentiale dagegen tragen aufgrund ihrer Eigenschaften (Latenz von ca. 1 ms, Quadrupol, deren Amplitude mit dem Abstand der Quelle zum Sensor rascher abnimmt als ein einzelner Stromdipol nämlich $1/r^3$ anstatt $1/r^2$) praktisch nicht dazu bei.

Die postsynaptischen Potentiale entstehen als Potentialdifferenz zwischen der subsynaptischen und der postsynaptischen Membran. In Bezug zu jeder einzelnen Synapse ist immer der gesamte übrige Anteil des Neurons als postsynaptischer Bereich zu sehen (siehe auch Abb. 4).

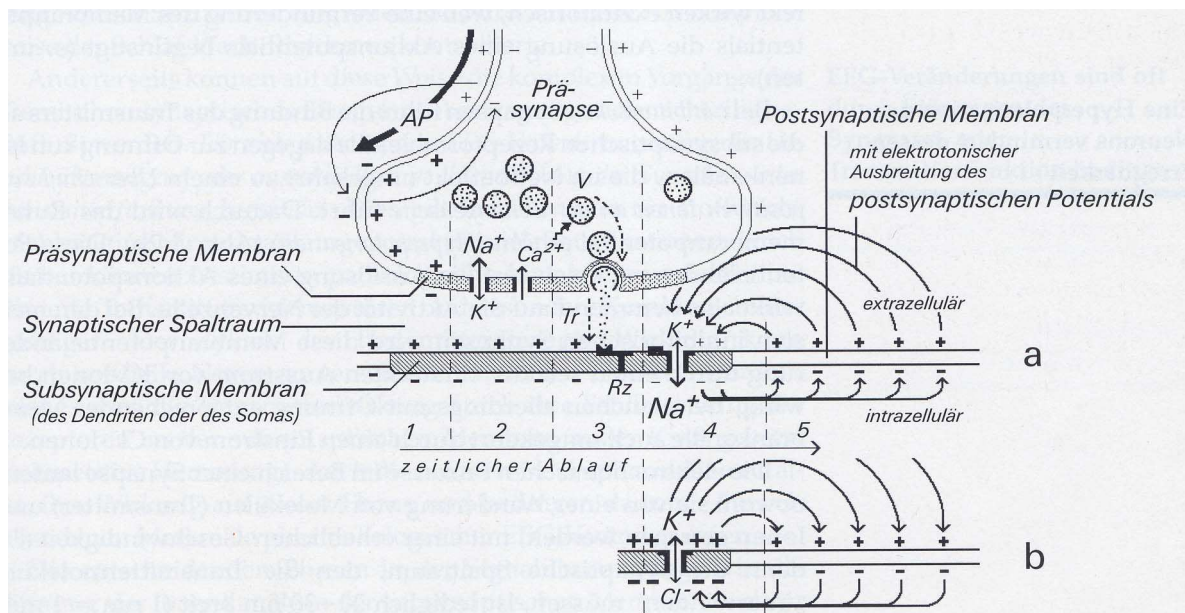


Abb. 4: Entstehung des postsynaptischen Potentials bei einer exzitatorisch wirkenden Synapse (a) sowie einer inhibitorischen Synapse (b). Intrazelluläre Flüsse sind den extrazellulären entgegengesetzt. (Zschocke 1995)

Bei exzitatorischen postsynaptischen Potentialen (EPSPs) wird die Innenseite des subsynaptischen Neurons (durch Verschiebung von positiven Ladungsträgern ins Zellinnere) ein Pluspol und der postsynaptische ebenfalls intrazelluläre Bereich dagegen zu einem Minuspol. Dadurch entsteht ein Dipol, sodass die positiven Ladungsträger (der Strom) dem Stromgradienten folgend, sich an der Membraninnenseite in Richtung Zellsoma „bewegen“. Extrazellulär fließt der Strom in die umgekehrte Richtung und wird als „Volumenstrom“ bezeichnet. Dies alles gilt auch für inhibierende postsynaptische Potentiale (IPSPs), jedoch mit jeweils umgekehrtem Vorzeichen.

Die Überlagerung der einzelnen postsynaptischen Potentiale und ihrer Dipole führt zu einer Verstärkung, sodass der postsynaptische Bereich effektiv über die elektrotonische Ausbreitung bis zum Zellsoma reicht. Eine Pyramidenzelle z.B. hat bis zu 10.000 Synapsen, welche bei gleichzeitiger Aktivität und gleichzeitiger elektrotonischer Ausbreitung zum „Summendipol“ des Neurons führen, der relativ stabil für 10 bis 100ms anhält (Zschocke 1995). Für das magnetische Feld relevant ist hierbei nach dem Biot-Savartschen Gesetz lediglich der intrazelluläre Fluß, der dem extrazellulären „Volumenstrom“ entgegengesetzt ist (siehe auch Abb. 5).

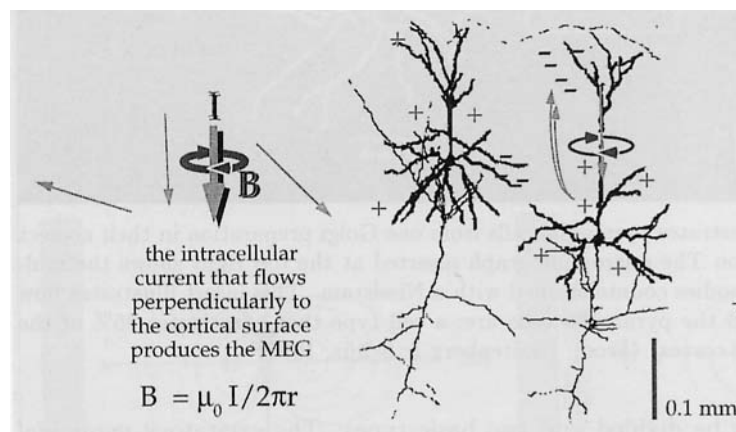


Abb. 5: Summation der einzelnen postsynaptischen Potentiale führt zum Summendipol des Neurons. Der intrazelluläre Fluß ist für das magnetische Feld relevant.

Nimmt man wiederum die Summendipole der Neurone zusammen, ergibt sich ein Gesamtdipol. Ein einzelnes Neuron kann ein magnetisches Feld von ca. 0,002 fT generieren, sodass mindestens ca. 50.000 Neuronen gleichzeitig depolarisiert haben müssen, um ein typisches sensorisch induziertes Feld mit 100 fT erklären zu können (Andrä and Nowak 1998) (siehe auch Abb. 6).

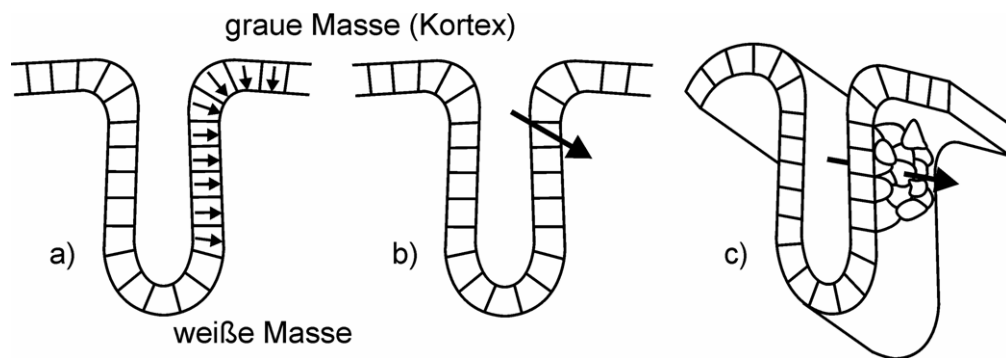


Abb. 6: Einzelne Summendipole (a) ergeben vereinfachend einen Gesamtdipol (b) beispielhaft im Kortex dargestellt. Bei gleichgerichteten Einzeldipolen ergibt sich ein Gesamtdipol unveränderter Ausrichtung (c). (Haueisen, Ramon et al. 1995)

4.2 Theoretische Grundlage der MEG Messung

Mittels MEG kann bei ausreichender Abschirmung äußerer magnetischer Störquellen die magnetische Induktion B (in der Einheit Tesla = 1 V s m^{-2}) eines hirneigenen Gesamtdipols gemessen werden (Ahlers 1996). Zugrunde liegt der Elektromagnetismus und die Eigenschaft, dass der durch ein Volumen fließende Strom ein magnetisches Feld produziert. Die Richtung der Feldlinien zeigen die Finger bei der Rechten-Hand-Regel (Daumen der rechten Hand in die Richtung des Stromes ausgerichtet, siehe auch Abb. 7).

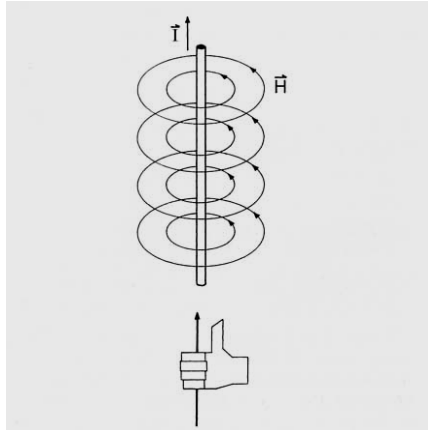


Abb. 7: Magnetisches Feld H um einen durch ein Volumen fließenden Strom.

Die Stärke der Felder kann bei evozierter kortikaler Aktivität unter 10^{-13} T sein (siehe auch Abb. 8) also zum Beispiel 90 fT, was auch unseren gemessenen Werten entspricht. Relativiert zur Umwelt sind die Werte: über 100 Million Mal schwächer als das Erdmagnetfeld und ca. 10^{14} -mal schwächer als ein 1,5 Tesla MRT-Gerät.

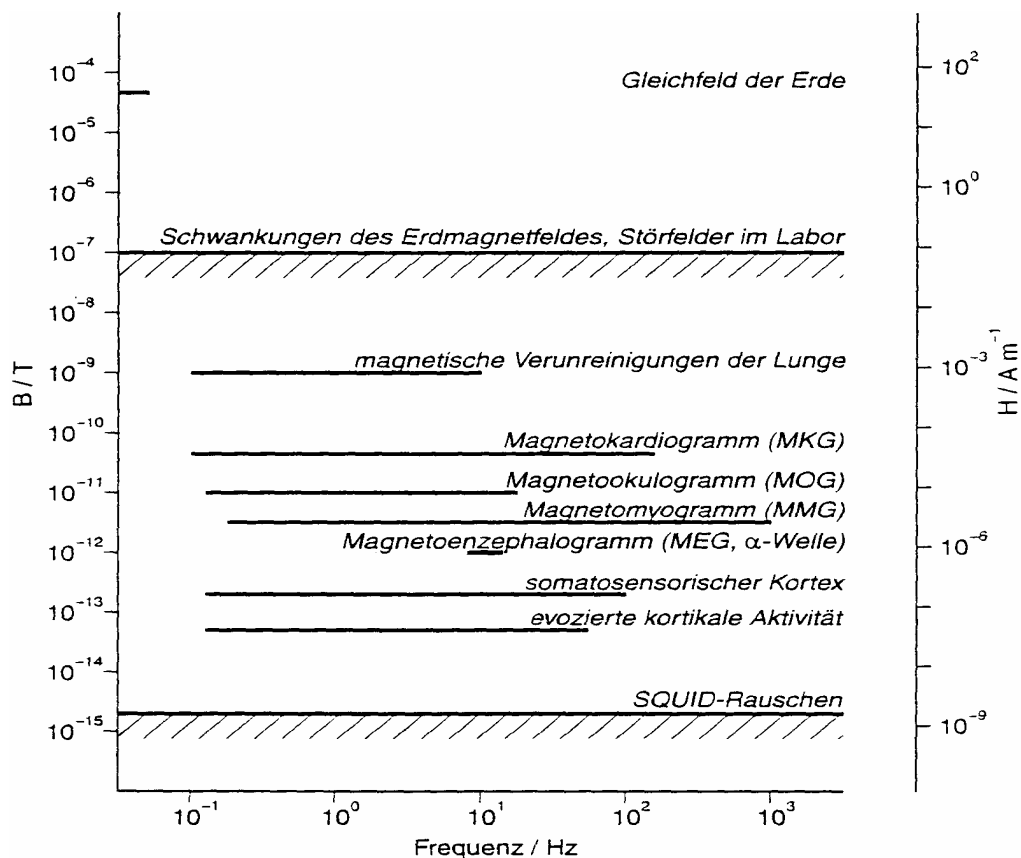


Abb. 8: Übersicht über biomagnetische Felder und Störfelder (Nowak and Huonker 1996)

Um diese im Verhältnis zur Umwelt sehr schwachen magnetischen Felder zu messen, bedient man sich der Quantenphysik und der Supraleitung. Beide Prinzipien angewendet in Form der SQUIDs (Supraconducting QUantum Interference Devices) werden noch effizienter durch so genannte Antennenspulen (coils), die die Sensorfläche vergrößern und damit die Empfindlichkeit der SQUID erhöhen. Der magnetische Fluß Φ (in Tesla m^2) ist hierbei das physikalische Produkt aus magnetischer Induktion (in Tesla) und der senkrecht zum Magnetfeld stehenden SQUID-Fläche A in m^2 (Nowak and Huonker 1996).

Die SQUIDs und ihre Antennenspulen (Gradiometer) sind beispielhaft in der folgenden Abbildung (Abb. 9) im Verhältnis zum Gehirn abgebildet.

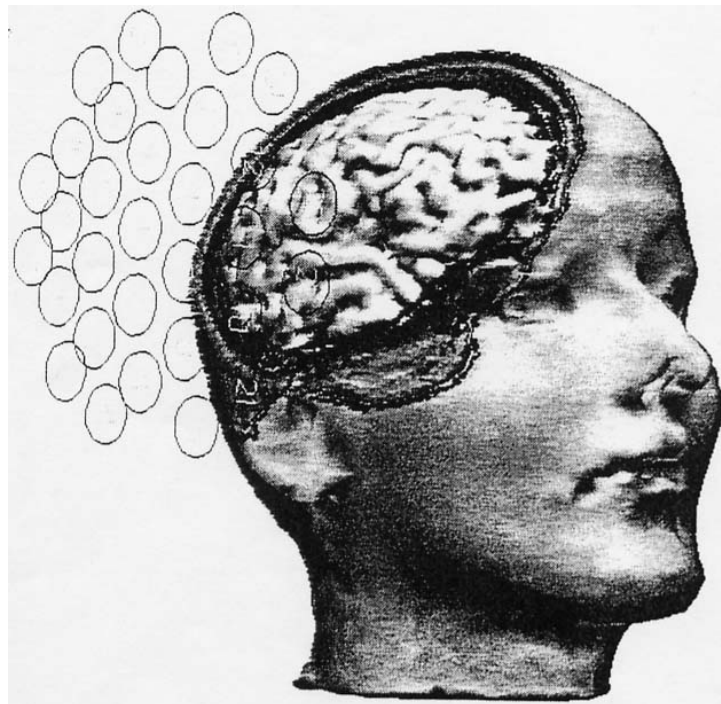


Abb. 9: Die 31 Pickup-Spulen symbolisieren Antennenspulen, die zur Gehirnoberfläche ausgerichtet sind; hier im BEM-Model eingehüllt.

Damit möglichst nur das Signal und nicht die Störquellen (das Hintergrundrauschen) gemessen wird, erfolgt zum einen eine magnetische Großraumabschirmung nach außen mittels einer Messkammer aus hochpermeablen Materialien hergestellt und zum anderen eine Differenzierung von nahen magnetischen Quellen (gesuchte Quelle) und weit entfernten Quellen (Hintergrundrauschen). Dies gelingt durch die

Gradiometer, die aus einer „Pickup-Spule“ und einer „Kompensationsspule“ gebaut sind (siehe auch Abb. 10). Der magnetische Fluß naher Quellen fließt näherungsweise lediglich durch die Pickup-Spule, der magnetische Fluß entfernter Quellen dagegen auch durch die 70mm weiter liegende Kompensationsspule. Als gesuchtes Signal ist somit nur die Differenz relevant und wird zum SQUID weitergeleitet. Großraumabschirmung und Gradiometer zusammen führen zu einer Reduktion des Störfeldes bei zum Beispiel 1 Hz um den Faktor von 100.000.

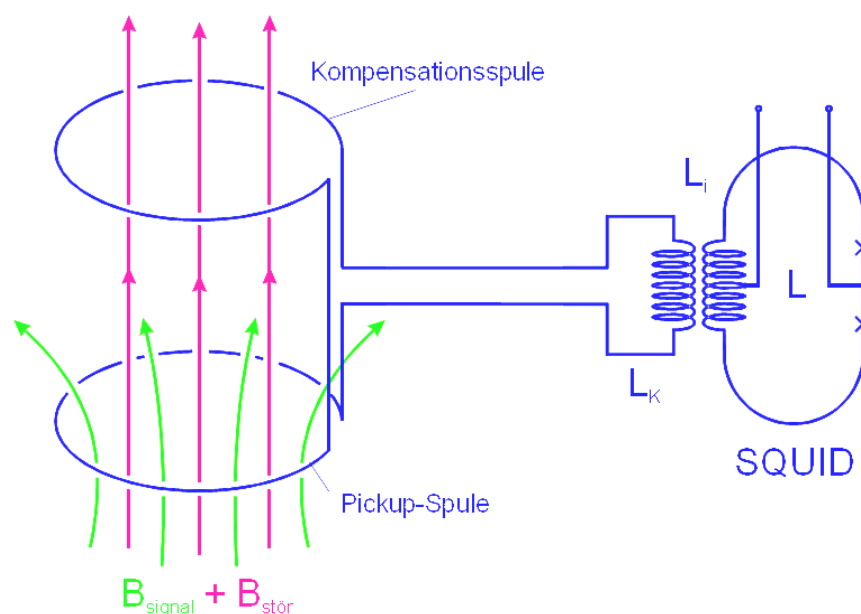


Abb. 10: Das magnetische Signal naher Quellen durchquert lediglich die Pickup-Spule, Hintergrundrauschen dagegen auch die Kompensationsspule. nach (Haeuelsen, Ramon et al. 1995)

4.3 Das Inverse Problem

Unter dem Inversen Problem der Quellenrekonstruktion ist zu verstehen, dass einem einzigen gemessenen magnetischen Feld viele theoretische Quellen zu Grunde liegen können (Balish and Muratore 1990), die rechnerisch ein und das selbe Feld erzeugen. Der Quellenrekonstruktion mit dem Ziel einer Bestimmung der Lokalisation, der Orientierung und Stärke des Dipols kann aber geholfen werden, indem zwei einschränkende Bedingungen genutzt werden. Einschränkung 1 ist das

Volumenleitermodell und Nr. 2 das Quellenmodell, wobei das Quellenmodell die wesentlich effektivere Einschränkung ist. Beide zusammen werden für die Berechnung der dann so genannten Vorwärtslösung benutzt, d.h. einer angenommenen Quelle, die möglichst gut das tatsächlich gemessene Feld erklären kann (siehe auch Abb. 11). Den Grad der Übereinstimmung des „Fit“ mit dem gemessenen Feld fasst der Begriff „Goodness“.

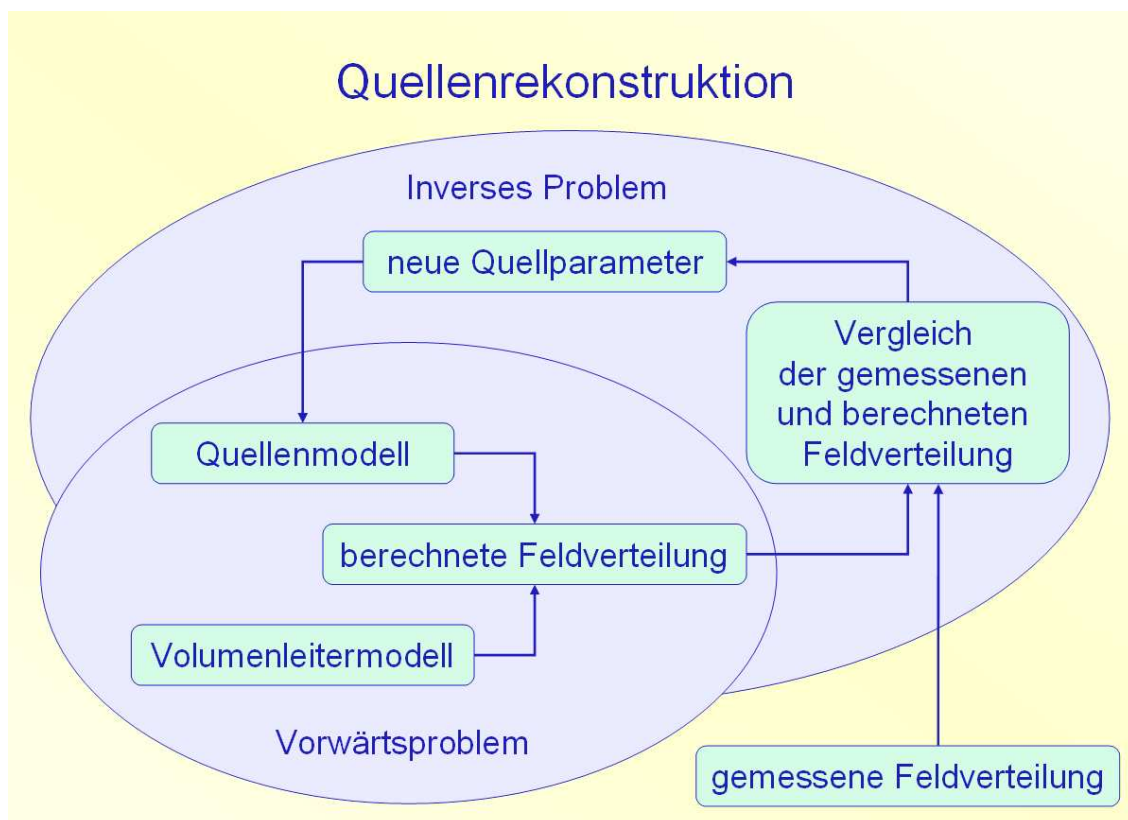


Abb. 11: Prinzip der Quellenrekonstruktion: Vergleich des gemessenen und des vorwärts berechneten Feldes und iterative Korrektur bei Nichtübereinstimmung bis die beste Übereinstimmung gegeben ist.

4.3.1 Der Volumenleiter

Im Gegensatz zu dem intrazellulären Stromfluss, der den messbaren Dipol hauptsächlich verursacht, löscht sich der extrazelluläre Stromfluss (Volumenstrom) aufgrund seiner Symmetrie gegenseitig aus (Lewine and Orrison 1995). Diese

Volumenströme würden also in einem homogenen Medium ohne Grenzen keinen Beitrag zum magnetischen Feld leisten. In einem Medium mit Grenzen jedoch werden die Volumenströme in ihrer parallelen Anordnung abgelenkt, z.B. an Winkeln, und produzieren dadurch senkrechte magnetische Felder, die zum gemessenen Feld beitragen und gleichzeitig das Feld der gesuchten Primärquelle verfälschen.

Nun ist das Gehirn natürlich ein solches Medium mit Grenzen, an das verschiedene Volumenleitermodelle angepasst werden können, um diese verfälschenden Volumenströme entlang der Grenzflächen herauszurechnen. Dabei kann auf einfachste Modelle, nämlich Voll-/Halbkugelmodelle, oder auf komplexe und realistische Kopfmodelle, z.B. BEM-Modelle, zurückgegriffen werden. Die einfachen Voll- oder Halbkugelmodelle erfassen nur tangential und keine radiale Komponenten des Dipols, sodass das berechnete magnetische Feld lediglich parallel zur Kopfoberfläche angeordnete Neuronen repräsentiert. Gerade für den somatosensorischen Cortex kann dies jedoch schon genügen (Ducloux-Soares 1990) und Berechnungen können um den Faktor 100 rascher vollzogen werden.

Beim realistischen Kopfmodell dagegen werden sowohl tangential als auch radiale Komponenten erfasst, letztere zwar nur grob geschätzt und so mit einem Restfehler behaftet, aber schließlich reduziert sich der absolute Fehler bei der Berechnung eines Equivalent Current Dipoles (ECD) bei einem Modellversuch von 3,7 bis 7,9 mm (Kugelmodell) auf nur 1,9 mm (BEM-Modell) (Menninghaus, Lutkenhoner et al. 1994). Aufgrund der Berücksichtigung der senkrecht stehenden Komponenten bietet sich ein realistisches Kopfmodell, z.B. BEM-Modell, somit gerade für tiefere und verwinkelte anatomische Hirnareale an (Romani 1989).

4.3.2 Das Quellenmodell

Bei Quellenmodellen unterscheiden wir zum einen die fokalen und zum anderen die verteilten Modelle. Bei den fokalen wiederum wird zwischen den Einzeldipolen (siehe Abb. 12) und den Multipolen oder Multipolen Dipolen unterschieden. Der Einzeldipol ist hierbei das einfachste Strom-Dipol-Modell und unterliegt zwei wesentlichen Charakteristika nämlich, dass die magnetische Induktion (das gemessene Feld in

Tesla) proportional zum Dipolmoment (der Dipolstärke in μAmm) ist, und dass das gemessene Feld proportional zum Quadrat des Abstands (Romani 1989) abnimmt; also sehr rasch.

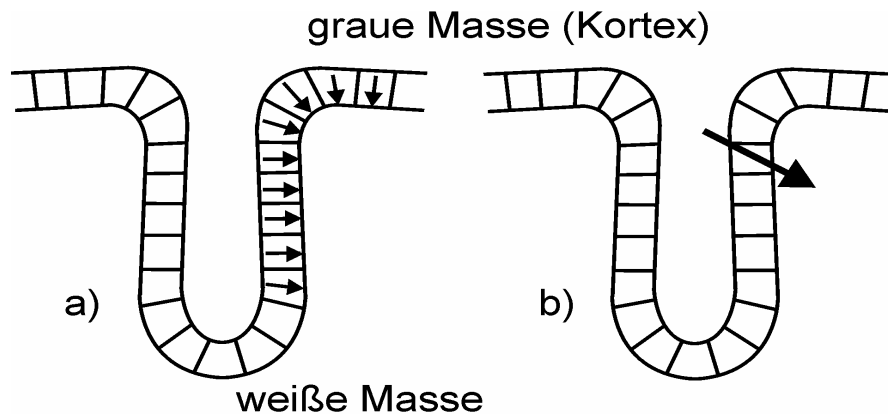


Abb. 12: Die vereinfachende Annahme eines Einzeldipols (b) aus tatsächlich multiplen bestehenden Dipolen (a) ist das effektivste Modell im Rahmen der Dipolrekonstruktion.

Es ist eine physiologische Frage, wie viele Dipole der Berechnung zugrunde gelegt werden und entsprechend der Hypothese kann man nicht nur zwischen Ein- oder Mehr-Dipol-Modellen wählen, sondern auch zwischen „Moving Dipole“ (ändert im Laufe der Zeit sowohl Ort als auch Richtung und Stärke), „Rotating Dipole“ (Richtung und Stärke, aber nicht Ort) und „Fixed Dipole“ (nur Stärke variabel).

Bei den verteilten Modellen steht als Quellenmodell die Stromdichte im Vordergrund, die auf vorgegebenen Rekonstruktionsstützstellen für einen bestimmten Zeitpunkt jeweils einen Dipol berechnet.

4.4 Die Darstellung des Dipols

Das Magnetfeld um den Gesamtdipol kann auf verschiedene Weisen dargestellt werden, wobei sich die Verwendung von isomagnetischen Linien als vorteilhaft erwiesen hat. Zunächst werden den austretenden Feldlinien positive Feldwerte zugeordnet und eintretenden Feldlinien negative Feldwerte (siehe Abb. 13).

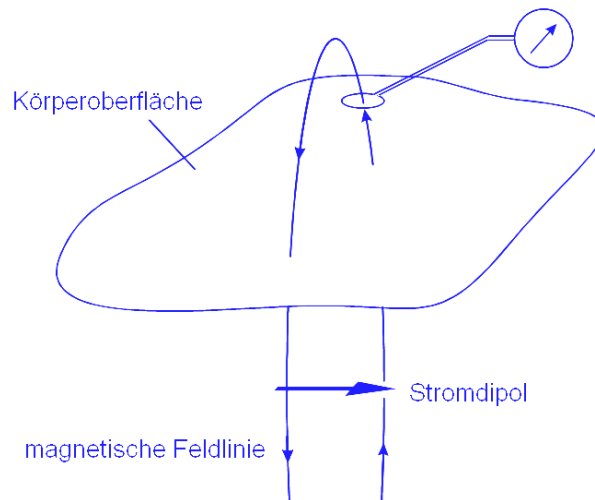


Abb. 13: Dipol mit Feldlinien, die auf der Körperoberfläche zunächst austreten (positive Feldwerte) und dann wieder eintreten (negative Feldwerte).

Verbindet man im gesamten Feld dann jeweils alle Punkte gleicher Feldstärke miteinander, so erhält man die sog. isomagnetischen Linien. Diese Linien der magnetischen Dipole sind nur Hilfskonstruktionen. Sie sind jedoch für das Verständnis der Darstellbarkeit kortikaler bioelektrischer Phänomene von grundsätzlicher Bedeutung (siehe Abb. 14)

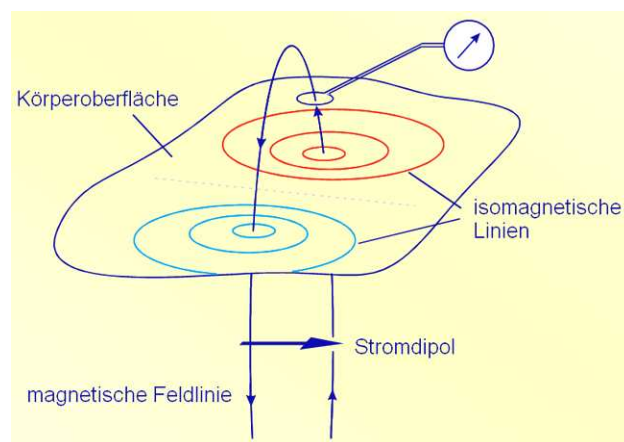


Abb. 14: Feldlinien gleicher Feldstärke können zu isomagnetischen Linien verbunden werden. mit Maximum (positiv, rot) und Minimum (negativ, blau).

Je nach Einstellung beträgt der Feldstärkenunterschied zwischen zwei benachbarten Linien z.B. 10 fT, sodass auch eine einfache Berechnung der Dipolstärke dadurch möglich ist. Beispielhaft in Abbildung 15 sind es vom Minimum über die Nulllinie bis zum Maximum insgesamt 110 fT. Hierbei entsprechen gestrichelte Linien den negativen Feldwerten und durchgezogene den positiven Feldwerten.

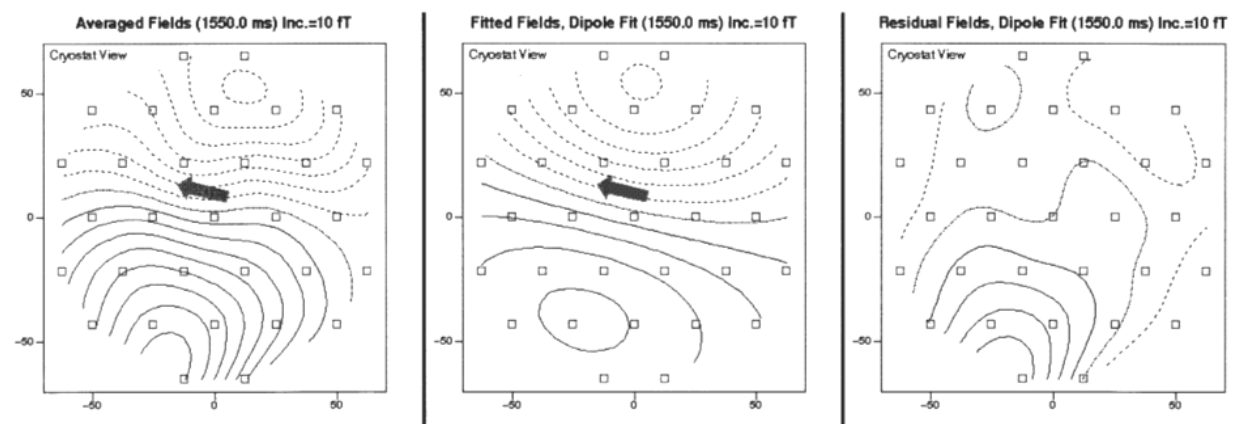


Abb. 15: Gemessene (links) und eine berechnete Magnetfeldverteilung (Mitte) mit insgesamt 110 fT, die das Feld bis auf den Rest (rechts) erklärt.

3.5 Vorteile des MEG gegenüber dem EEG

Es bestehen viele Parallelen, aber auch große Unterschiede zwischen EEG und MEG, die schließlich dazu führen, beide Methoden eher als komplementär statt einander ausschließend zu betrachten. So sind zwar beide Methoden bezüglich der zeitlichen Resolution ebenbürtig, aber nicht in der lokalisatorischen Resolution. Die Fehlerrate des MEG bei der Lokalisation einer Quelle wird auf rund 4 bis 6 mm geschätzt, die des EEG auf 9 bis 12 mm (Huonker 2000), was wesentlich darauf zurück geht, dass das magnetische Feld nicht durch Strukturen mit hohen Gleichstromwiderständen (Hirnhäute, Schädelknochen, Kopfhaut) abgeschwächt wird (Zschocke 1995).

Ein anderer und noch größerer Unterschied ist die Ausrichtung der gemessenen Neuronen. Für das EEG sind Neuronen maßgebend, die in der Hirnrinde senkrecht zur Kopfoberfläche ausgerichtet sind (Zschocke 1995). Das MEG erfasst dagegen nur Neuronen, die parallel bzw. tangential zur Kopfoberfläche ausgerichtet sind (Elbert 1998). Letzteres liegt daran, dass anderweitige Magnetische Felder, die von senkrechten, also radial zur Schädeloberfläche liegenden Strömen erzeugt werden, nicht aus dem Schädel austreten (Lewine and Orrison 1995) und somit durch die Antennen nicht erfasst werden.

Für die Messung von tieferen Cortexabschnitten ist das MEG geeigneter als das EEG. Zum einen weil gerade im tiefer liegenden retroinsulären Bereich des Gehirns von einer räumlichen Ausrichtung der Neurone auszugehen ist, die überwiegend tangential zur Kopfoberfläche verläuft, und zum anderen wegen der fehlenden Behinderung durch die für das EEG relevanten Gleichstromwiderstände, die mit dem Abstand der Quellenlokalisierung zunehmen.

5. Material und Methoden

5.1 Probanden

Es wurden neun freiwillige Probanden (vier Frauen, fünf Männer; Alter durchschnittlich 25,2 Jahre, Median 25 Jahre, alle Rechtshändler) untersucht. Kein Proband hatte eine Erkrankung, die die Gleichgewichtswahrnehmung oder den Visus beeinträchtigen könnte. Alle Probanden haben vor der Untersuchung schriftlich ihr Einverständnis abgegeben sowie anschließend einen Fragebogen über ihre subjektive Wahrnehmung während der Messungen ausgefüllt (siehe Anhang).

5.2 Messungen

5.2.1 Versuchsaufbau und -ablauf

Um nach einer Messung das MEG-Koordinatensystem mit dem MRT-Koordinatensystem zwecks Quellenlokalisierung bzw. MSI (Magnetic Source Imaging) zusammenführen zu können, waren zunächst gemeinsame Marker notwendig. Wir unterscheiden die anatomischen und die elektromagnetischen Marker. An jedem Probanden wurden vier anatomische Marker bestimmt:

1. das Nasion; in der Mittellinie der Übergang zwischen Stirn und Nase (der „Nasenansatz“, am knöchernen Schädel die Kreuzung der Sutura nasofrontalis mit der Medianlinie), und
- 2./3. präauriculär links und rechts; vor dem Tragus, wo man eine kleine, knöcherne Eindellung (Fossa praeauricularis) spürt, sowie
4. der Scheitelpunkt Cz; als Mittelpunkt zwischen Nasion und Inion (am Hinterhauptknochen deutlich fühlbare Protuberantia occipitalis externa).

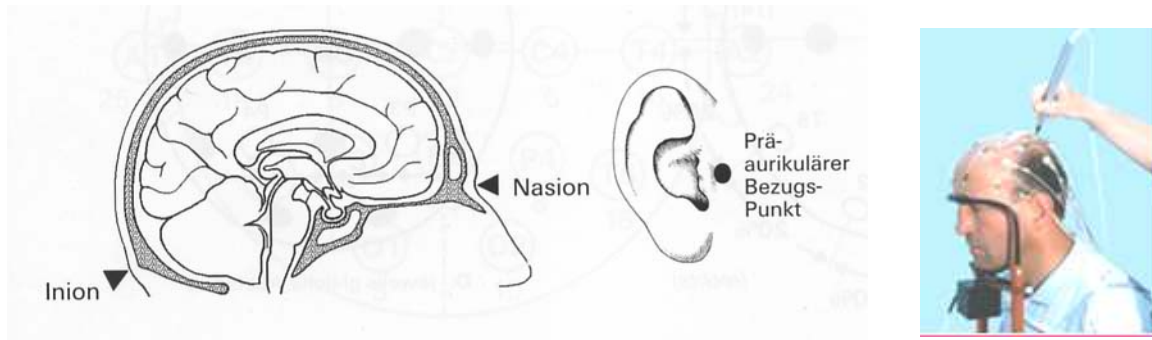


Abb. 16: a) Position von anatomischen Markern (präaurikulär, Nasion). Der Marker Cz am Scheitelpunkt wird als Mittelpunkt aus Nasion und Inion vermessen; b) Beispielhafte Bestimmung der 3-D Koordinaten von Markern mittels Polhemus. (Huonker, Nowak et al. 1996)

Zusätzlich wurden fünf elektromagnetische Marker, so genannte Spulen, an der lateralen Kopfoberfläche links angebracht und durch ein Gumminetz befestigt, da sie im Gegensatz zu den anatomischen Markern von den Antennenspulen des MEG detektiert werden können. Die jeweiligen Abstände von anatomischen zu elektromagnetischen Markern (Spulen) waren somit fix und konnten nun sukzessive vermessen werden. Hierzu wurde der Kopf der Probanden auf eine Halterung angelegt (siehe Abb. 16), wo auf Kinnhöhe ein Sender das 3-D Digitizer-Koordinatensystem ausstrahlte (Dössel, David et al. 1993). Ein Stift fungierte als Empfänger und wurde mit der Spitze auf die Marker angesetzt und dessen Position mittels Digitizer-Software gespeichert (Polhemus, „3SPACE ISOTRAKII“). Von nun an wurde für die Gesamtdauer der Messungen auf die unveränderte Position der Spulen an der Kopfoberfläche geachtet.



Abb. 17: Genutzte magnetische Abschirmkammer AK 3b im Biomagnetischen Zentrum Jena.

Die Messung wurde in einer speziellen Abschirmkammer (AK 3b, Vakuumschmelze Hanau, Deutschland, siehe Abb. 17) durchgeführt, die einen 3-Schalen-Aufbau hochpermeabler Stoffe bietet (μ -Metal – Aluminium – μ -Metal) und bei einer beispielhaften Messfrequenz von 1.000 Hz einen hohen Abschirmfaktor von 10^5 hat (siehe auch Abb. 18).

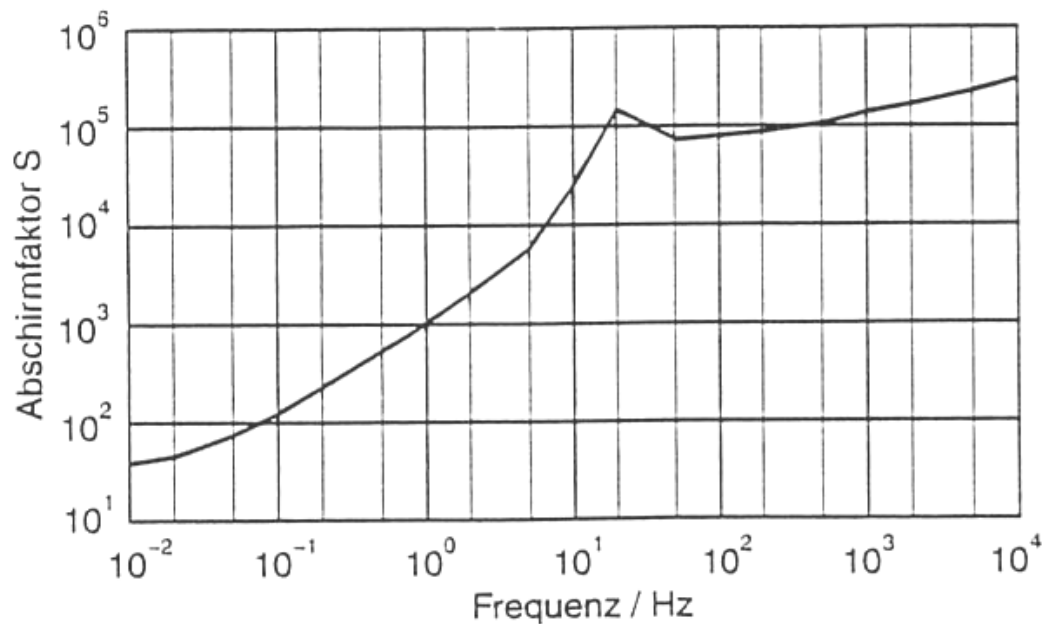


Abb. 18: Abschirmfaktor S der AK 3b in Abhängigkeit der Frequenz

Darin befindet sich der 31-kanalige-SQUID-Dewar (Philips, Hamburg) (Dössel, David et al. 1993) bestehend aus 31 parallel angeordnete symmetrischen Gradiometern 1. Ordnung (Spulendurchmesser 20 mm, Basislänge 70 mm, siehe Abb. 19), SQUIDs, SQUID-Elektronik sowie dem im Kern auf -269 °C (4,2 K) temperierten Kryostaten. Die 31 Gradiometer sind auf einen Durchmesser von 14,5 cm verteilt. Das Systemrauschen dieser Anlage liegt unter $10\text{ fT Hz}^{-1/2}$ (Nowak and Huonker 1996).

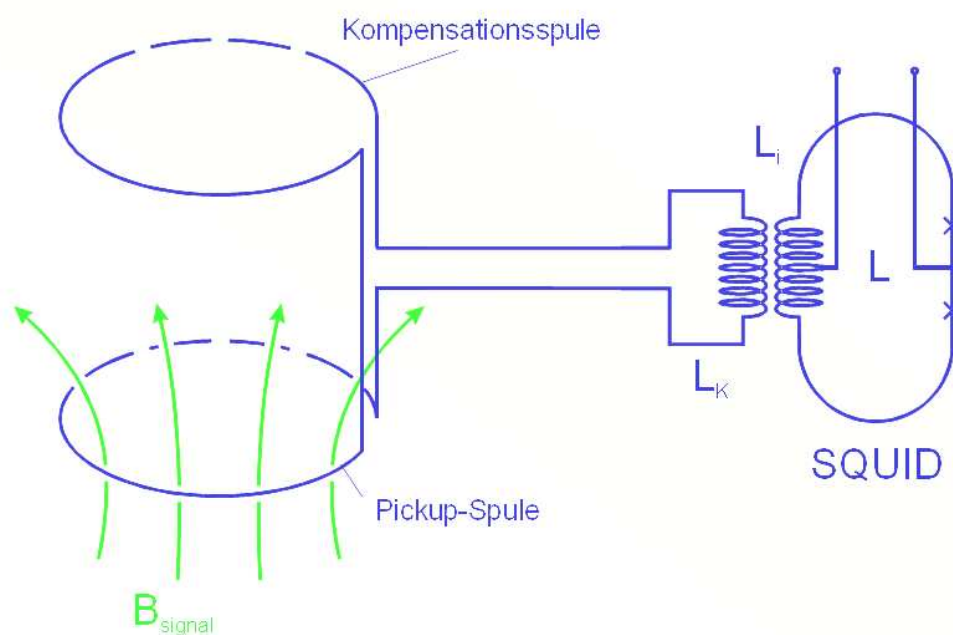


Abb. 19: Symmetrisch axiales Gradiometer 1. Ordnung (links), das als „Antenne“ fungiert und mit dem auf 4,2 Kelvin gekühlten SQUID (rechts) galvanisch gekoppelt ist.

Die Probanden wurden zunächst auf ihre rechte Körperseite gelegt. In der Körper-Kopf-Achse neigten wir den Kopf um 30 ° nach links (in Richtung Decke), um den lateralen Bogengang in die Vertikale auszurichten und damit eine optimale Reizung zu gewährleisten. Mittels einer Unterlage, die durch Vakuumisierung erhärtet werden konnte, wurde der Patient stabilisiert.

Unter den 31-Kanal SQUID Dewar wurde die linke Gehirnhemisphäre positioniert (siehe auch Abb. 20). Hierbei deckten die 31 Antennenspulen nicht die gesamte linke Hemisphäre ab, sondern die „region of interest“ also den Bereich der Gyri insularis plus umliegende Anteile von Frontal-, Parietal- und Temporallappen. Individuelle anatomische Varianten der Gyri insularis nicht ausschließend, wurde bei jedem Probanden aus Sicherheitsgründen eine zweite Messung mit einer um 5 cm nach posterior verschobenen Kryo-zu-Kopf-Position vorgenommen.

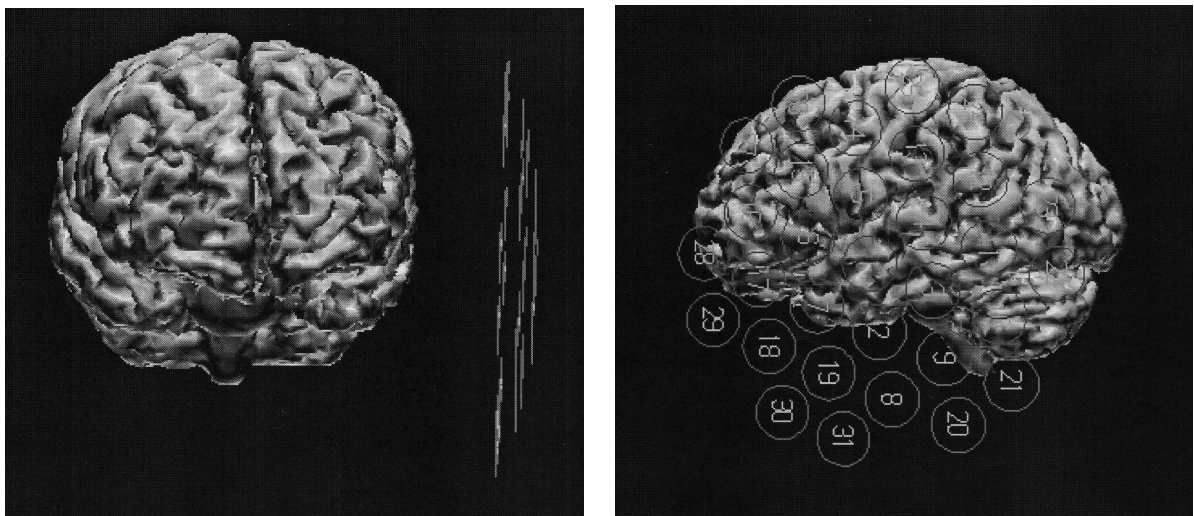


Abb. 20: Links, individuelles MRI eines Probanden von frontal betrachtet mit linkshemisphärisch positionierten Antennenspulen (coils). Rechts, die 31 coils sind sichtbar durchnummeriert.

Die Aufzeichnung der Augenbewegung leisteten vier Elektroden, die mit jeweils zwei Elektroden in der horizontalen und vertikalen Achse nahe der Augen auf der Haut befestigt wurden, und dauerte bei jedem Probanden entsprechend der optokinetischen und kalorischen Reizung jeweils fünf Minuten.

Für die optokinetische Reizung verwendeten wir horizontal zum Probanden verlaufende Lichtpunkte, die durch eine Art reflektierende Diskokugel auf eine Mattscheibe projiziert wurden. Als Lichtquelle diente eine Taschenlampe und die Rotation der „Diskokugel“ gewährleistete ein kleiner 12 V DC Motor, der durch eine eigens gebaute Schaltung bezüglich der Geschwindigkeit justiert werden konnte. Schaltung und Motor wurden gemeinsam in 3 Schichten μ -Metal eingekapselt und am weitesten vom Magnetometer (ca. 2,5 m) entfernt innerhalb der Messkammer

gelagert. Die Breite der Mattscheibe und der Abstand vom Probanden ließen ein vertikales Sichtfeld von 60° und ein horizontales von 150° zu, indem sich die rotierenden Lichtpunkte mit einer Geschwindigkeit von 55 %s (oder 6,55 s/Umdrehung) horizontal von rechts nach links bewegten und vom Augen erfasst, verfolgt und mittig wieder neu erfasst wurden. Diese Augenbewegungsabfolge wird als Optokinetischer Nystagmus (OKN) bezeichnet und nach seiner schnellen Phase benannt, das heißt wir induzierten bei einer langsamen Verfolgungsphase nach links und einer Rückstellsakkade nach rechts folglich einen Nystagmus nach rechts. Ein Gefühl der Eigenbewegung (Autovektion) wurde dabei induziert.

Es wurde eine Messpause von ca. 20-30 Minuten eingelegt, um die Reizqualitäten voneinander abzugrenzen.

Danach verwendeten wir für die kalorische Reizung 20°C laukaltes Wasser, das mittels Siliconschläuchlein und zwei 100ml Spritzen in den rechten äußeren Gehörgang bei dem unverändert liegenden Patienten gespült wurde und somit durch das Kühlen des rechten lateralen Bogenganges einen Vestibulo-Okulären-Nystagmus (VOR) induzierte.

Der Erfolg unserer Reizung konnte noch während der Messung nicht nur mittels EOG überprüft werden, sondern auch an Hand durch das Lid sichtbarer Bulbusbewegung. An den geschlossenen Augen konnte eine langsame Folgephase nach rechts und eine schnelle Rückstellsakkade nach links gesehen werden, sodass es sich hier um einen Nystagmus nach links gehandelt hat. Ein Gefühl der Eigenbewegung (Autovektion) wurde dabei induziert.

Die Daten wurden durchgehend mit einer Frequenz von 1000 Hz, einem Tiefpassfilter von 300 Hz und einem Hochpassfilter von 0,03 Hz aufgezeichnet. Die Probanden waren während der Messungen und auch in der unmittelbar folgenden Zeit gänzlich frei von Schmerzen.

5.3 Signalvorverarbeitung zur Rauschminderung

5.3.1 Averaging des Signals

Nach der jeweiligen Messung wurde mittels der Software "Brainstar" (geschrieben von Prof. Dr. Brandl, Leiter der Abteilung Neuropädiatrie, FSU Jena) das Signal-zu-Rausch-Verhältnis verbessert. Hierzu mittelten wir 10 bis 100 ausgewählte Nystagmen (durchschnittlich 34,8). Die Kriterien der Auswahl zielten auf typische, gleichartige und ohne Artefakt behaftete Nystagmen, so dass die Überlagerung der Nystagmen zu einer Verstärkung des Signals und einer Abschwächung des Rauschens führte. Für die Mittlung verwendeten wir als technische Hilfe im Programm "Brainstar" Marker, die an einer Sakkade gesetzt wurden (siehe auch Abb. 21). Um einen umfassenden Zeitraum um die Sakkade herum analysieren zu können, setzten wir mit 1000ms vor und 1000ms nach der Sakkade den Zeitraum der Mittlung auf rund 2000 ms fest (exakt 2048 ms). Der 1000 ms Zeitraum vor dem Marker entspricht streng genommen jedoch keiner Prästimulus-Referenzlinie, da Nystagmen fortlaufend induziert wurden (insbesondere kalorisch). Die Induktion eines einzelnen Nystagmus ist kalorisch nicht praktikabel.

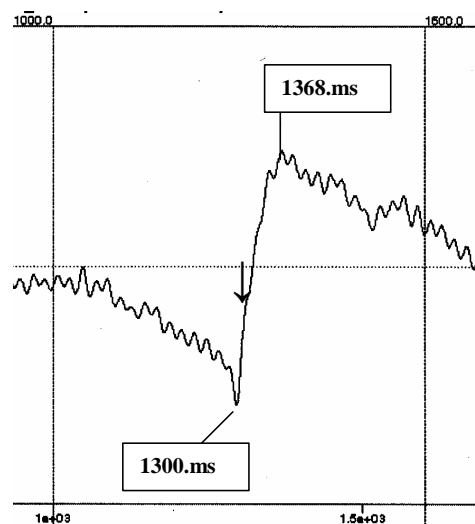


Abb. 21: Horizontales EOG mit einem gemittelten Nystagmus, der aus durchschnittlich 34,8 Nystagmen entstand; hier ein zeitlicher Ausschnitt von 400ms Länge (1000. -1600.ms) aus rund 2000 ms gesamter Mittlungszeit (bei 1000 ms vor und 1000 ms nach der Sakkade). Der Pfeil zeigt auf die Sakkade.

Die mit Brainstar gespeicherten Dateien wurden mit dem Computerprogramm „eeg-to-dat“ in ein für Curry V 4.5 lesbares Format nämlich eine dat.-Datei überführt.

5.3.2 Digitale Filter

In der Curry V4.5 Software (Compumedics Neuroscan, El Paso, USA) wurde darauf folgend ähnlich wie beim EEG ein “Common Average Reference”-Filter angewendet, der ein identisches Signal in allen Kanälen von diesen dann auch subtrahiert. Man bezeichnet diesen Vorgang auch als "Gleichtaktunterdrückung" (Zschocke 1995). Zusätzlich filterten wir mit einem 40Hz low-pass-filter, da oberhalb von 40Hz keine Korrelation von Hirnaktivität und unseren speziellen Stimuli zu erwarten war. Ein zusätzlich aktivierter 50Hz-Notch-Filter eliminierte die möglicherweise in Spuren störende Wechselstromfrequenz von 50Hz.

5.3.3 Komponentenerlegung mittels ICA

Eine Komponente kann als elektrische oder magnetische Aktivität definiert werden, die mit einer spezifischen neurologischen Aktivität assoziiert ist wie zum Beispiel einem Nystagmus (Elbert 1998). Obwohl der Independent Component Analysis-Algorithmus (nach Bell und Sejnowski) „blind“, also rein statistisch teilt, besteht die Annahme, dass eine starke statistische Komponente einer physiologischen teilweise entspricht, da die Informationsverarbeitung aus diskreten Schritten besteht bzw. aus Subprozessoren innerhalb des Gehirns (Andrä and Nowak 1998). Eine Komponente davon kann die hPVC-Aktivität (mit dipolarer Struktur) sein, andere Komponenten müssen dem Augenartefakt sowie dem restlichen Grundrauschen entsprechen. Alle Komponenten zusammen wiederum entsprechen dem gemessenen Feld.

Nachdem das gemittelte Signal digital gefiltert wurde, um das Rauschen zu reduzieren (siehe auch Kapitel 5.2.2), wurde in Curry V4.5 die Independent Component Analysis (ICA) für die jeweiligen gemittelten Zeiträume von 2048ms

angewendet. Die ICA ist methodisch der bekannteren Singular Value Decomposition (SVD) ähnlich, jedoch in puncto Genauigkeit überlegen (Kastner, Fuchs et al. 2000), sodass wir erstere wählten (siehe Abb. 22).

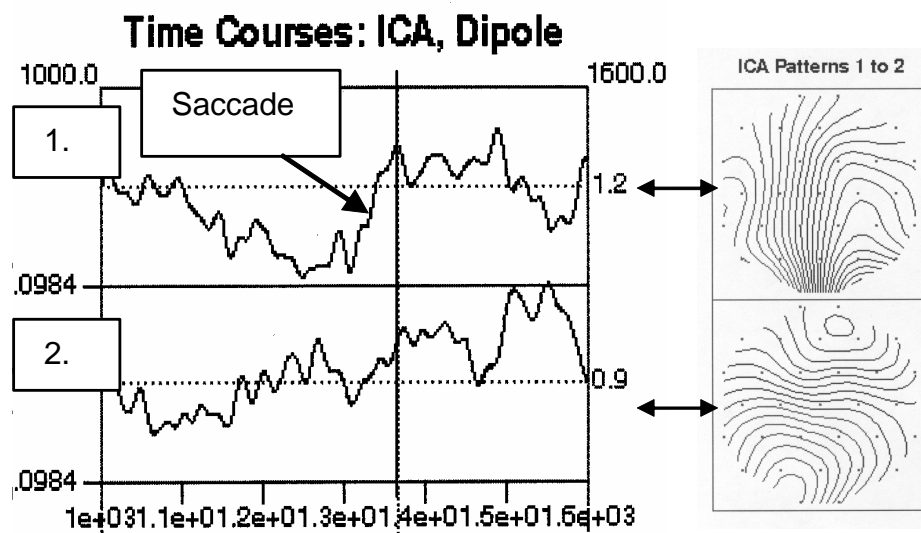


Abb. 22: Links, eine typische 1. ICA-Komponente mit enthaltenem Augenartefakt und 2. ICA-Komponente mit der hPIVC-Aktivität. Korrespondierend zum gemittelten Nystagmus (aus der vorherigen Abb. 21) kann man in der 1.Komponente die Sakkade wieder erkennen. Die 2.Komponente zeigt einen Peak bei 200ms nach Sakkade (1550.ms) und (rechts) eine Magnetfeldverteilung mit dipolarer Struktur.

Wenn nach ICA Anwendung keine der Komponenten eine gesuchte dipolare Struktur zeigte, zum Beispiel durch ein statistisches lokales Minimum verursacht, wurde der Zeitraum schrittweise variiert. Zeigte sich in diesem Rahmen keine dipolare Struktur, wurde der Proband als negativ in die Studie eingeschlossen. Bei den positiven Probanden lag der durchschnittliche ICA-Zeitraum bei 1145 ms (min. 319 ms, max. 2048 ms).

5.4 Quellenrekonstruktion

5.4.1 Erstellung eines BEM-Modells

Ein individuelles Kopfmodel bringt grundsätzlich drei Vorteile mit sich nämlich a) ein realistisches Kopfmodel, b) einen realistischen Volumenleiter und c) eine genaue Dipollokalisierung. Wir haben daher von jedem Probanden mittels eines 1,5 Tesla MRT-Gerätes einen individuellen MRI-Datensatz (T1 gewichtet, 1mm Auflösung) angefertigt. Anschließend wurden die Roh-MRI-Datensätze, die zunächst einem Schichtbildstapel entsprechen, in Curry V 4.6 in einen isotropen 3-D Volumendatensatz transformiert und interpoliert, d.h. in kubische Voxels, deren Seitenlänge sich (mit 2,5 mm) in allen drei Dimensionen gleichen.

Nach dieser Isotropisierung kam die Segmentation, die einer Unterscheidung zwischen grauer, weißer Hirnsubstanz sowie Liquor, etc. gleicht und der wichtigste Bildbearbeitungsschritt im Rahmen der Quellenlokalisierung ist (siehe auch Abb. 23)

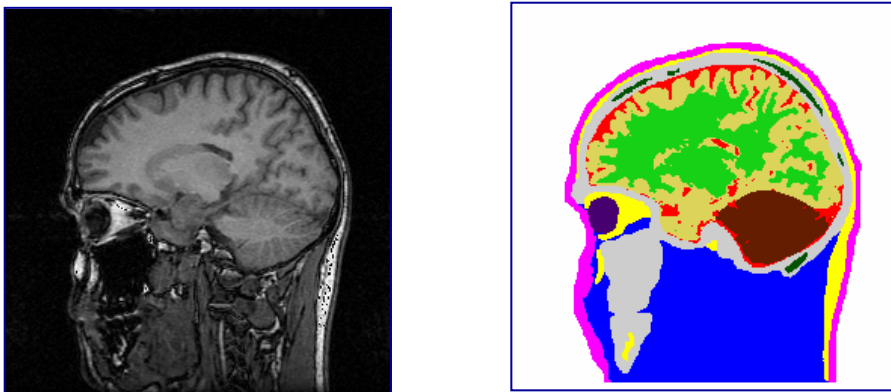


Abb. 23: Segmentierung von Volumen und Oberflächen einzelner Strukturen (z.B. Haut, Schädel, Gehirn).

Anschließend wurde der Mauszeiger so positioniert, dass er gleichzeitig der Ursprung bei der Segmentierung mittels Wachstumsverfahren (region growing) war. Der Wachstumsprozess (siehe Abb. 24) stoppte am jeweiligen Schwellenwert und produziert eine binäre Matrix, in der alle inneren Voxels den Wert 1 und alle äußeren Voxels den Wert 0 haben.

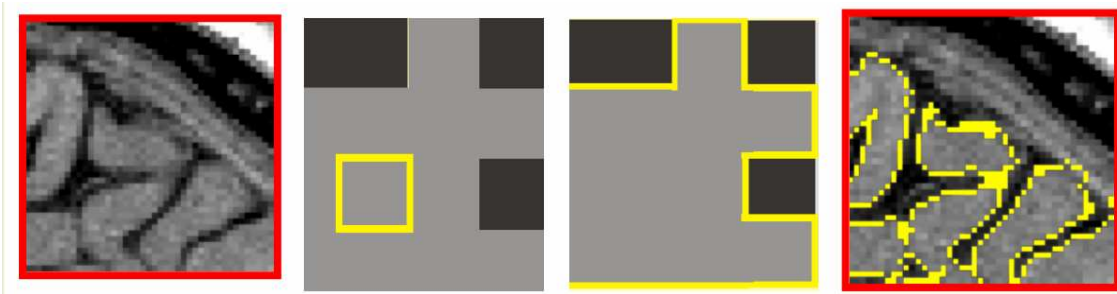


Abb. 24: Segmentierung mittels Wachstumsverfahren; region growing von li. nach re.

Bei den folgenden Morphologischen Operationen zur Veränderung der Ergebnisse der Segmentierung und Herstellung einer Cerebrospinalflüssigkeits-Oberfläche (CSF) wählten wir bei der Glättung der Oberfläche (Closing-Verfahren) die Parameter 11 mm (für Dilatation) und 7 mm (für Erosion). Im Rahmen der gesamten Segmentierung fiel der Hirnstamm gezieltermaßen weg. Schließlich erfolgte eine Verteilung von Stützpunkten und Bestimmung der Flächennormalen an den Stützpunkten für die nachfolgende Vernetzung der Oberflächen mit Dreiecken (7 mm Seitenlänge), sodass die komplexen geometrischen Struktur des Gehirns durch das nun fertige BEM-Modell mit jeweils ca. 1600 Knotenpunkten und ca. 3200 Dreiecken auf der Oberfläche erfasst wurden (siehe Abb. 25). Die Dreiecksgröße für die CSF-Oberfläche ergibt sich aus dem Gedanken, dass die rekonstruierte Quelle nicht näher als die Hälfte der Dreiecksgröße von der Oberfläche des BEM entfernt sein sollte, da ansonsten die numerischen Fehler ungünstig groß werden (Hauelsen, Bottner et al. 1997).

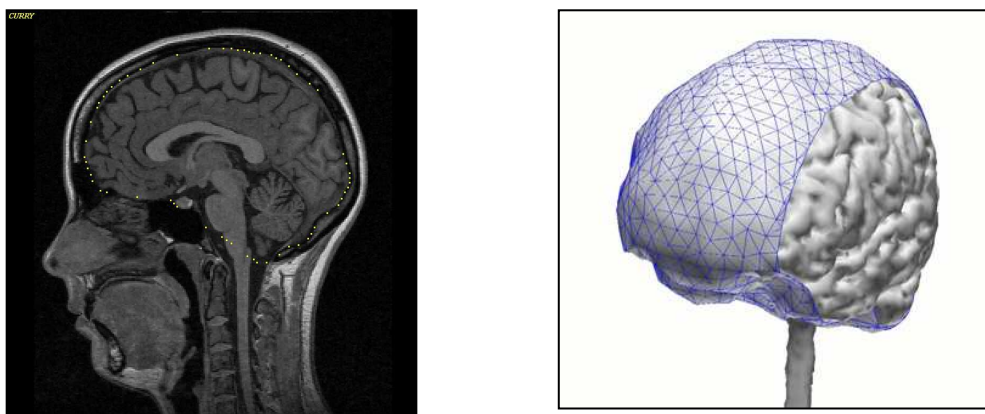


Abb. 25: (links) Verteilung von Stützpunkten sowie (rechts) das fertige BEM-Modell.

5.4.2 Dipolmodells und Quellenberechnung

Wir schränken das Quellenmodell (a priori Information) in seiner Art ein, indem ein fokales Äquivalent-Strom-Dipol-Modell (Single Equivalent Current Dipole Model) gewählt wurde (siehe auch Kapitel 3.3.2). Keine Einschränkung dagegen erfolgte bezüglich Richtung der Quelle (z.B. senkrecht zur Kortexoberfläche), Stärke der Quelle (z.B. oberes Limit) oder Ort der Quelle, sodass das Modell des Moving Dipols verwendet wurde.

Als Qualitätskriterium für das berechnete Äquivalent-Strom-Dipol-Modell wurde die Explained Variance verwendet, die mit der Residual Variance zusammen immer 100% ergibt. Hierbei gelten Werte für die Explained Variance von mehr als 85% als gute Übereinstimmung der Lösung mit der real gemessenen Feldverteilung (siehe auch Abb. 26)

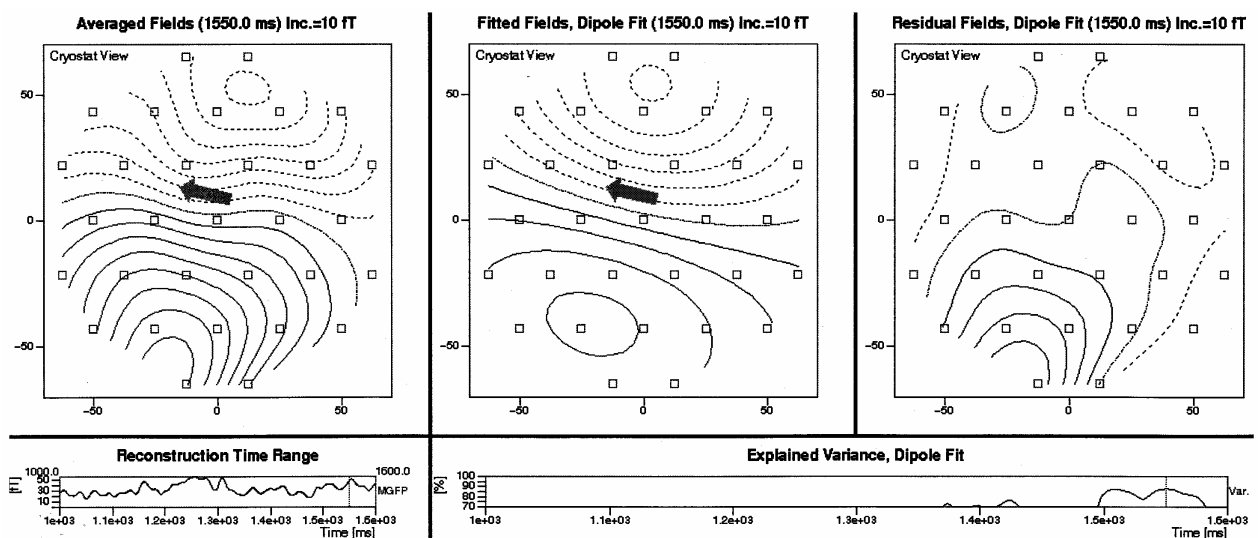


Abb. 26: Eine gemessene Magnetfeldverteilung der 2.Komponente (links oben) und das Magnetfeld (Mitte oben) eines dazu berechneten Quellendipols sowie die „Explained Variance“ (unten), die mit über 85% eine gute Übereinstimmung beider anzeigt.

Zeigte sich anschließend auch noch eine Lokalisation des berechneten Quellenmodells in der hPIVC, dann konnte die Messung als erfolgreich gelten und mittels eines Talairach-Daemons in dessen Koordinatensystem transferiert werden. Hierzu wurden die Quellenlokalisationen, die in MEG-Koordinaten vorlagen, mittels der Software „Haeger1“ (geschrieben von Dr. Huonker, Biomagnetisches Zentrum, FSU Jena) in MRT-Koordinaten umgewandelt sowie anschließend in Talairach-Koordinaten mittels „Talairach Daemon Client 2.0“ (geschrieben von M. Fox, A. Uecker, University of Texas Health Science Center at San Antonio) transferiert, das eine expertengerechte Zuordnung leistet (Lancaster, Woldorff et al. 2000).

6. Ergebnisse

6.1 Messbarkeit der hPIVC

Bei 7 von 9 Probanden (78 %) zeigt sich bei kalorischer und optokinetischer Stimulierung ein typisch dipolares Muster in einer der ersten drei Komponenten nach Signalkomponentenzerlegung (mittels ICA) mit Lokalisation in der hPIVC (siehe auch Diagramm 1).

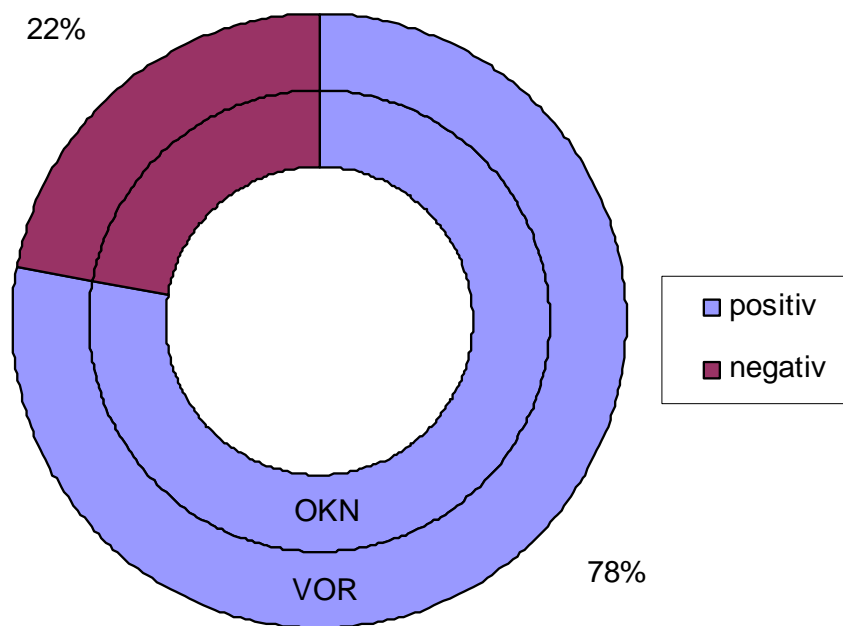


Diagramm 1: 7 von 9 Probanden zeigen eine hPIVC Aktivität im MEG unter OKN und VOR.

Wenn eine hPIVC-Aktivität unter optokinetischer Stimulation in unserer Studie besteht, dann auch unter kalorischer (und umgekehrt). Wenn jedoch keine Aktivität unter optokinetischer Stimulation besteht, dann auch nicht unter kalorischer (und umgekehrt). Die Messbarkeit steht hier somit in Korrelation mit den Probanden und nicht mit der Art der Stimulierung (siehe auch Diagramm 2).

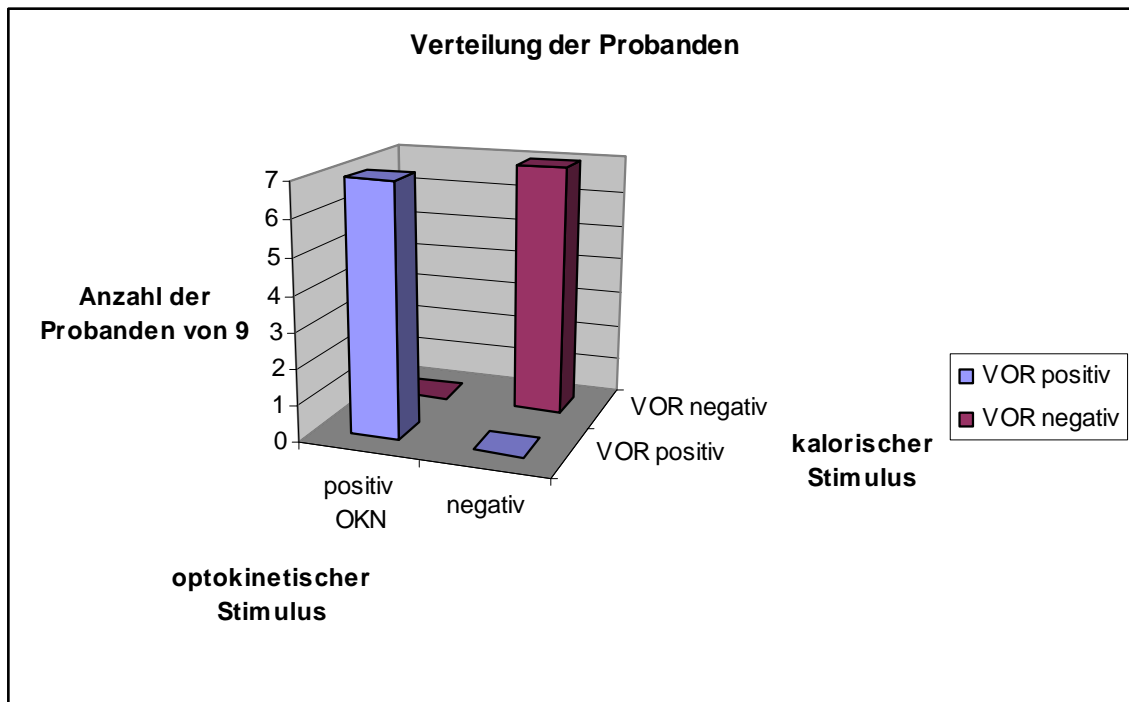


Diagramm 2: Positive Probanden unter optokalorischer Stimulation zeigten auch bei der kalorischen Stimulation eine hPIVC-Aktivität. Negative Probanden unter optokinetischer Stimulation zeigten auch unter kalorischer Stimulation keine hPIVC-Aktivität. Es gibt in unserer Studie keine Probanden, die nur unter einer Stimulusqualität positiv sind.

6.2 Dipollokalisation

Die Dipolquellen zeigen eine Lokalisation im insulären und retroinsulären Bereich sowohl für kalorische als auch optokinetische Stimulierung (siehe Abb. 27 bis 40). Im Talairach-Koordinatensystem beträgt der Durchschnittswert $-33/24/18$ (für optokinetisch) mit Zuordnung zur Insel (BA 13) in einem Suchradius von 1mm, und der Durchschnittswert $-35/21/12$ für vestibulär zeigt ebenfalls eine Zuordnung zur Insel (BA 13) in einem Suchradius von 6mm.

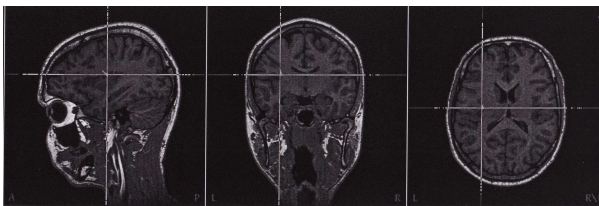


Abb. 27: Proband 1, OKN

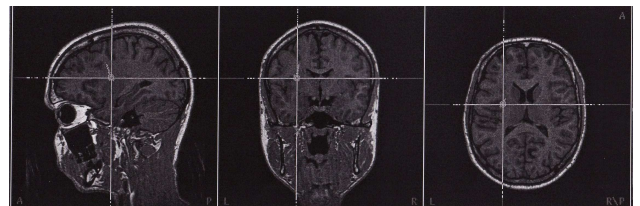


Abb. 28: Proband 1, VOR

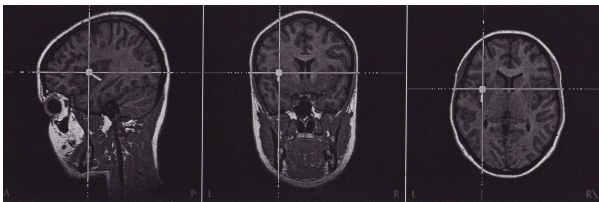


Abb. 29: Proband 2, OKN

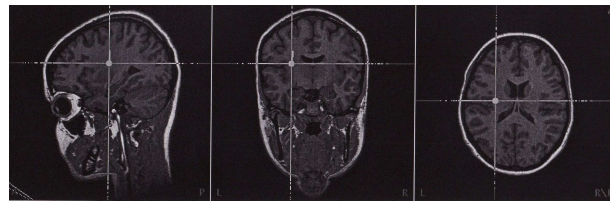


Abb. 30: Proband 2, VOR

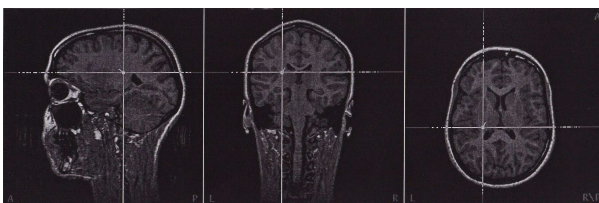


Abb. 31: Proband 3, OKN

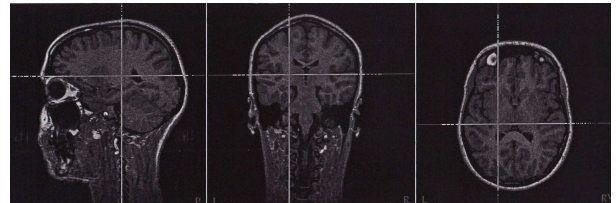


Abb. 32: Proband 3, VOR

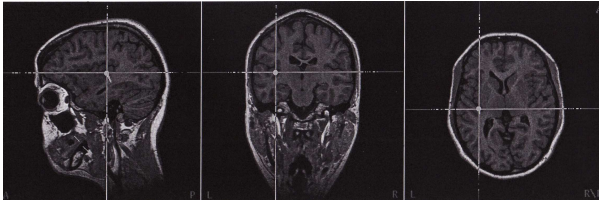


Abb. 33: Proband 4, OKN

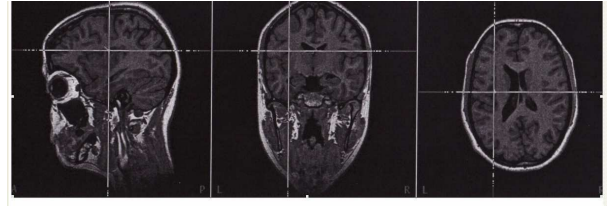


Abb. 34: Proband 4, VOR

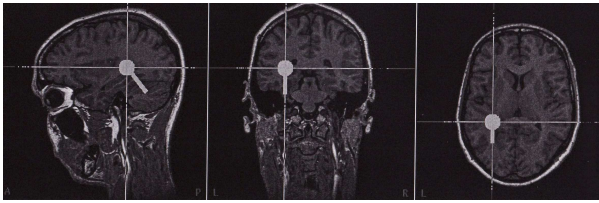


Abb. 35: Proband 5, OKN

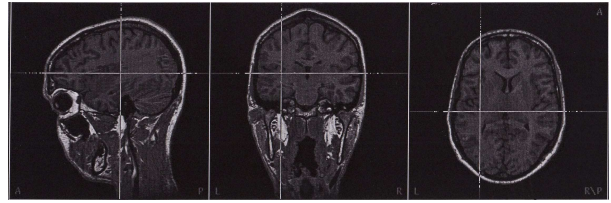


Abb. 36: Proband 5, VOR

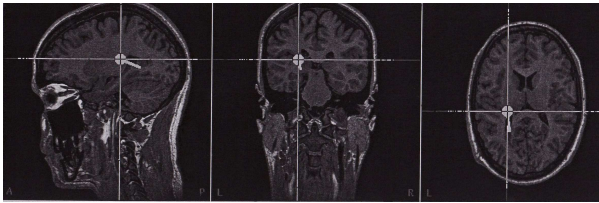


Abb. 37: Proband 6, OKN

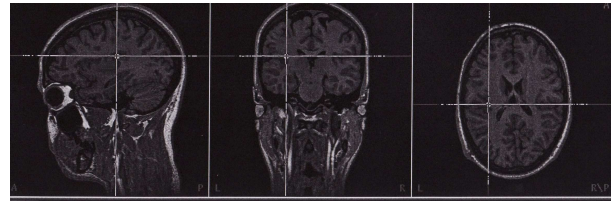


Abb. 38: Proband 6, VOR

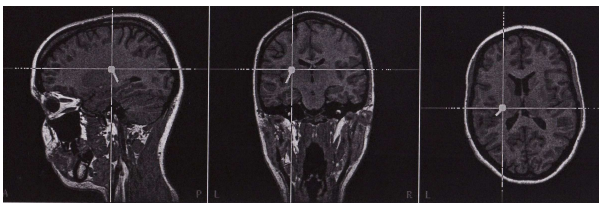


Abb. 39: Proband 7, OKN

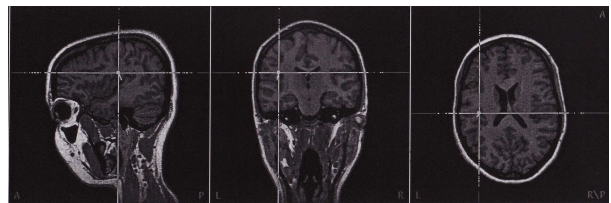


Abb. 40: Proband 7, VOR

Es kann bezüglich Dipolquellenlokalisation keine signifikante Veränderung von optokinetisch (OKN) zu kalorisch (VOR) festgestellt werden (siehe auch Diagramm 3 mit Darstellung der Standardabweichung). Hierbei beträgt die Verschiebung für alle Probanden in der X-Koordinate durchschnittlich $2,7 \pm 6,0$ mm (nach lateral), in der Y-Koordinate durchschnittlich $-5,5 \pm 6,1$ mm (nach ventral) sowie in der Z-Koordinate $-1,6 \pm 10$ mm (nach kaudal), die Abweichung dieser Werte (\pm) kennzeichnen den

Vertrauensbereich der Messdaten, der mit der Formel $\frac{2 \times \text{Stabw}}{\sqrt{\text{Anzahl}}}$ berechnet wurde. Die Nullhypothese, dass beide Gruppen sich gleichen, musste unter Anwendung des zweiseitigen U-Tests nach Mann-Whitney-Wilcoxon verworfen werden.

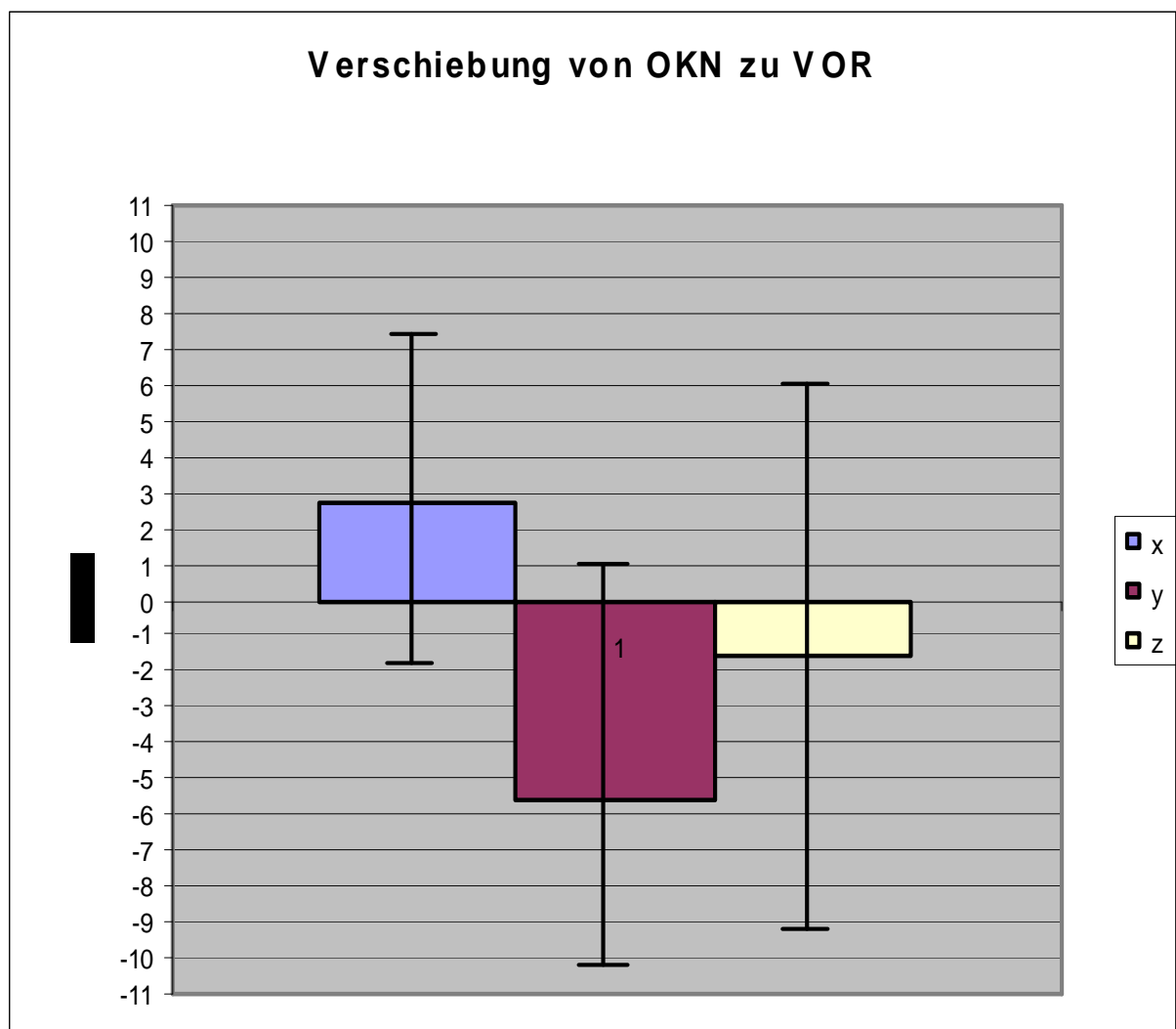


Diagramm 3: Verschiebung der Quellenlokalisation von OKN zu VOR in mm mit Standardabweichung.

6.3 Dipolstärke

Dipolquellen der hPIVC weisen maximale Feldstärken zwischen 25 und 170 fT auf (siehe Diagramm 4). Hierbei sind die Werte bei visueller Stimulierung stets kleiner als bei vestibulärer Reizung und zeigen dementsprechend auch einen geringeren Durchschnittswert: 50 fT unter visueller Stimulierung (im Einzelnen 75, 30, 60, 25, 30, 90 und 40 fT) und 90 fT unter vestibulärer Stimulierung (im Einzelnen 77, 90, 45, 50, 170, 110, 90 fT).

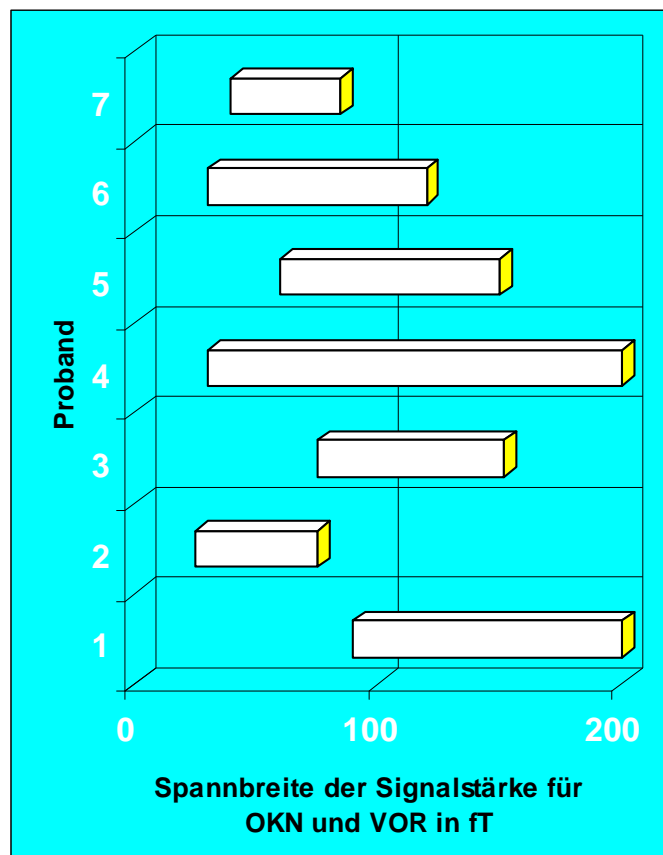


Diagramm 4: Dipolstärke der jeweiligen Probanden gleichzeitig für OKN und VOR. Hierbei sind die Werte bei visueller Stimulierung stets kleiner als bei vestibulärer Reizung. Werte für OKN liegen somit für den jeweiligen Probanden am Beginn des Balkens (links).

6.4 Latenz

Die Hauptaktivität der hPIVC liegt im Zeitrahmen von 0 bis 300 ms nach Sakkadenende (anhand maximaler Feldstärke beurteilt) für optokinetische Stimulierung von 7 Probanden bei durchschnittlich 194 ms und für kalorische Stimulierung von 6 Probanden bei durchschnittlich 206 ms. Eine Verteilung der Hauptaktivität zeigt Diagramm 5 mit Latenzen von hauptsächlich 200ms sowie darum streuenden von frühestens 70 ms bis spätestens 250ms. Der kalorische Wert eines Probanden (Nr. 7) mit einer Hauptaktivität von 70ms nach Sakkadenende wird nicht miteinbezogen, da der Zeitraum der ICA-Komponentenzerlegung bei der 70.ms endet und somit nicht vergleichbar mit den restlichen Probanden ist.

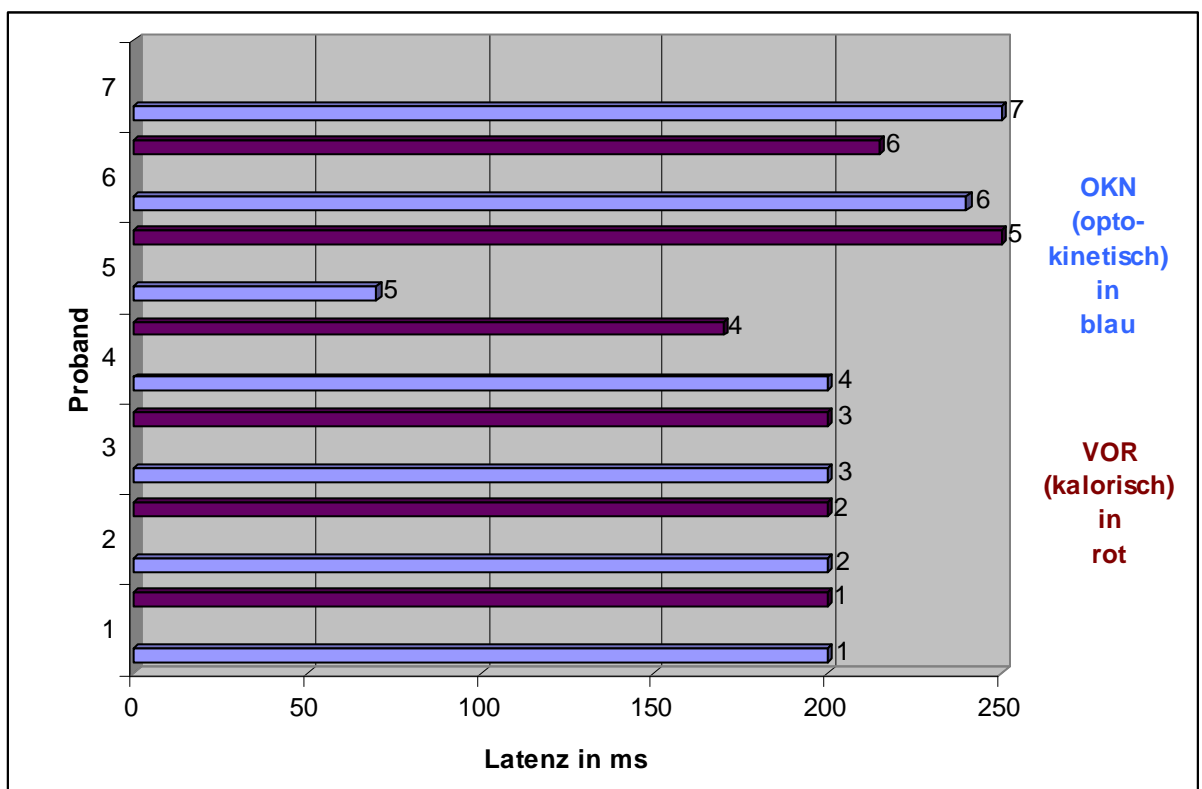


Diagramm 5: Verteilung der maximalen hPIVC-Aktivität der 7 Probanden im Zeitraum 0 bis 300ms nach Sakkadenende (in OKN und VOR unterteilt); OKN-Latenz durchschnittlich 194 ms, VOR-Latenz durchschnittlich 206 ms.

7. Diskussion

7.1 Messbarkeit des humanen parietoinsulären vestibulären Cortex (hPIVC)

In der vorliegenden Studie kann zum ersten Mal nachgewiesen werden, dass vestibuläre Aktivierung im hPIVC während kalorischer und optokinetischer Stimulierung mittels MEG nachweisbar ist. Von 9 Probanden zeigten 7 eine hPIVC-Aktivität, wobei es sich so verhielt, dass Probanden, die eine hPIVC-Aktivität unter dem optokinetischen Nystagmus zeigten, unabhängig davon diese anschließend auch beim kalorisch-induzierten Nystagmus gegeben war. Wenn sie jedoch beim optokinetischen Nystagmus fehlte, dann unabhängig davon auch bei kalorischer Stimulierung. Die Messbarkeit steht hier somit in Korrelation mit den Probanden und nicht mit dem Stimulus. Darüber hinaus beobachteten wir nicht nur eine Messbarkeit des hPIVC an sich, sondern aufgrund technischer Beschränkungen (Probanden lagen auf der rechten Seite) des hPIVC in der linken Hemisphäre. In unserer Studie waren alle Probanden ausnahmslos Rechtshänder, sodass wir mit der linken Hemisphäre die für vestibuläre Verarbeitung nicht-dominante Hemisphäre maßen. Dass die rechte Hemisphäre für die vestibuläre Verarbeitung als dominant gilt, konnte in fMRI-Studien (Dieterich, Bucher et al. 1998; Suzuki, Kitano et al. 2001; Fasold, von Brevern et al. 2002) bestimmt werden.

Zusammenfassend maßen wir zwar nicht, wie unsere Vorgänger, die dominante Hemisphäre der vestibulären Verarbeitung, doch ist eine Messbarkeit des hPIVC mittels Magnetenzephalographie unter vestibulärer und optokinetischer Stimulierung möglich. Die Wahrscheinlichkeit der Messbarkeit liegt in dieser Studie bei 78%.

7.2 Dipollokalisation

In der vorliegenden Studie können für beide Stimulusqualitäten eine Dipollokalisation im insulären und retroinsulären Bereich festgestellt werden. Im Talairach-Koordinatensystem zeigt der Durchschnittswert (-33/24/18) für optokinetisch als auch für vestibulär (-35/21/12) eine Zuordnung zur posterioren Insel. Die Lokalisationsdifferenz ist nicht signifikant, sodass keine eindeutig unterschiedlichen Regionen im hPIVC der linken Hemisphäre ermittelt werden können. In früheren

Studien waren Guldin und Grüsser dagegen in der Lage, zwei eindeutige Bereiche beim Eichhörnchenaffen zu erkennen: eine vestibuläre Region mit optokinetischem Input (entsprechend dem PIVC) und eine optokinetische Region mit vestibulärem Input, genannt visual posterior sylvian area VPS (Guldin and Grüsser 1998), die posterior zum PIVC gelegen ist. Bei Makaken fanden sie zwei ähnliche Regionen im parietalen Strang des Sylvischen Sulcus. Eine einzige PET-Studie (Deutschländer, Bense et al. 2002) verglich beim Menschen eine Stimulation bei kleinem Gesichtsfeld (20°) mit einem kalorischen Stimulus. Die Autoren fanden eine Aktivierung des hPIVC für beide unimodalen Stimuli im Vergleich zum Rest, aber erheblich weniger Aktivierung des hPIVC unter bimodaler Stimulierung. Hier ist die optokinetische Stimulierung entschieden anders als unser Ganzgesichtsfeld-Stimulus, nämlich keine Autovektion induzierend und die schlagende Richtung des Nystagmus ist orthogonal zur Fläche der simulierten Bewegung. Dennoch fanden sie eine hPIVC-Aktivität mit einer Lokalisation, die für beide Stimuli gleich war und mit unserem Ergebnis übereinstimmt. Abgeschwächt wird die Aussage einer gleichen Lokalisation für beide Stimuli durch den Umstand, dass PET eine geringere spatiale Auflösung im Vergleich zur MEG hat. Zusammenfassend deuten die vorliegenden Daten und vorbestehende Studienergebnisse auf keine signifikant unterschiedlichen Regionen im humanen parietoinsulären vestibulären Cortex für optokinetische und kalorische Stimulierung hin.

7.3 Dipolstärke

In der vorliegenden Studie konnten hPIVC-Aktivitäten mit einer Feldstärke von 25 bis 170 fT gemessen werden. Der durchschnittliche Wert unter optokinetischer Stimulierung beträgt 50 fT, der unter vestibulärer Stimulierung 90 fT. Eine Schlussfolgerung aus diesem direkten Vergleich ist jedoch aus technischen Gründen (zwischenzeitliche relative Verschiebung der Gradiometer) nicht möglich. Grundsätzlich zeigen diese Werte aber eine gute Übereinstimmung mit früheren MEG-Studien als auch elektrophysiologischen Überlegungen. Zum Beispiel eine Feldstärke von 100 fT entspräche unter optimalen Bedingungen einer Aktivierung von 50.000 pyramidalen Zellen oder umgerechnet einer kortikale Schichtgröße von 0,5mm² (Elbert 1998). Das wäre im Verhältnis wenig, wenn man bedenkt, dass

Areale in der Größenordnung von 1-5mm² schon beim einfachsten Stimulus aktiviert werden (Okada 1983). Nun verhält es sich aber so, dass ein aktiviertes Areal Teile umfassen kann, die eine gegensätzliche anatomische Ausrichtung haben und sich damit gegenseitig schwächen bzw. den messbaren Gesamtdipol kleiner erscheinen lassen. Gerade im Sulcus lateralis bzw. im retroinsulären Areal ist von einer solchen Anatomie auszugehen. Aber auch im Falle einer planen d.h. in sich nicht gekrümmten Oberfläche, müsste diese tangential zur Kopfoberfläche liegen, um vom MEG vollständig detektiert zu werden. Von den radial zur Kopfoberfläche liegenden Flächen fließen nur ca. 10 % ein (Elbert 1998). Ferner kann vermutet werden, dass eine funktionelle Zellgemeinschaft im Sinne von Hebb eine Größe von ein paar Tausend bis ein paar Zehntausend Zellen umfasst, davon wiederum nur ein Fünftel gleichzeitig "zündet", so dass wir von nicht mehr als 20.000 aktiven Zellen ausgehen können, welche eine Feldstärke von idealerweise 40fT evozieren würden (Aertsen, Erb et al. 1995). In einer einzigen vorhergehenden MEG-Studie, die den hPIVC unter anderen Bedingungen (lineare Vorwärtsbeschleunigung als Stimulus) messen konnte, zeigten sich hPIVC-Aktivitäten mit Feldstärken von maximal 55 fT (Nishiike, Nakagawa et al. 2002).

Zusammenfassend zeigen elektrophysiologische Überlegungen und eine vorbestehende MEG-Studie mit hPIVC-Aktivität, dass die in dieser Studie gemessenen Feldstärken plausibel sind.

7.4 Latenz

Als wesentliches Ergebnis der vorliegenden Studie darf die Latenzbestimmung gelten. Es konnten hPIVC-Aktivitäten mit einem Peak bei ca. 200 ms nach der schnellen Phase des Nystagmus gemessen werden; sowohl unter optokinetischer als auch vestibulärer Stimulierung. Unserem Wissen nach gibt es keine hPIVC-Tätigkeit unter der sakkadischen Verarbeitung (Carter und Zee 1997; Grosbras, Laird et al. 2005), sodass wir über den zugrunde liegenden physiologischen Mechanismus nur spekulieren können. Einen Hinweis liefert eine fMRI-Studie von Nagel et al. (Nagel, Sprenger et al. 2006), die eine Aktivierung der linkshemisphärischen hPIVC unter sich verlangsamender Augenfolgebewegung nach Abdeckung eines sich horizontal bewegenden roten Punktes zeigt. Hierbei ist nicht die langsame

Augenfolgebewegung allein entscheidend (hPIVC nicht aktiv bei solcher Kontrollgruppe), sondern vielmehr das Halten der Augenfolgebewegung nach Abdeckung des roten Punktes und eine gleichzeitig signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für aufkommende Sakkaden, sodass die Autorengruppe in der hPIVC-Aktivität einen vestibulären Beitrag zur Steuerung einer sich verlangsamenden Augenfolgebewegung bzw. einer wahrscheinlich aufkommenden Sakkade sieht. Einen weiteren Hinweis liefert eine fMRI-Studie von Dieterich et al., bei der durch Fixation ein optokinetischer Nystagmus unterdrückt wird. Hierbei zeigte sich trotz einer induzierten Eigenbewegungswahrnehmung eine Supprimierung der hPIVC-Aktivität (Dieterich, Bucher et al. 1998), sodass die Autorengruppe schlussfolgert, dass die hPIVC-Aktivität eher mit okulomotorischer Funktion als mit der Wahrnehmung von Eigenbewegung zusammenhängt (Brandt and Dieterich 1999). Diese These steht nicht in Widerspruch mit sensorischen Funktionen wie räumlicher Orientierung (insbesondere der subjektiven Vertikalität), da während der Ausführung von Augenbewegungen die Kontrolle von Greifbewegungen und Eigenbewegung weiterhin notwendig ist (Dieterich, Bucher et al. 1998). Abgesehen von den physiologischen Überlegungen stehen auch die gemessenen Latenzen in Übereinstimmung mit der Literatur. Bertora und Bergmann zeigten in einer EEG-Studie, dass vestibuläre Stimulierung mittels Drehstuhl nach 70 bis 490ms kortikal verarbeitet wird (Bertora and Bergmann 1995). In einer MEG-fMRT-Studie von Ahlfors et al. über Objektbewegung konnte gezeigt werden, dass die Area MT+ (humanes Äquivalent der Mittleren Temporalen Area des Affen) maximal 170 ms sowie nochmals 260 ms nach Änderung der Richtung sich bewegender Objekte aktiv ist (Ahlfors, Simpson et al. 1999). Die Area MT+ ist anatomisch nahe der hPIVC und macht somit eine Latenz von 200ms unserer Studie nochmals plausibler, obwohl unterschiedliche Stimuli zu Grunde liegen. In einer ähnlichen Studie, jedoch mittels MEG, zeigten Kawakami et al. bei der Verarbeitung von scheinbarer visueller Objektbewegung für die occipito-parieto-temporale Junktion eine Latenz von 150 ms (Kawakami, Kaneoke et al. 2000). Eine Eigenbewegungswahrnehmung wird von der Autorengruppe nicht explizit angegeben. In einer EEG-und-MEG-Studie von Thier et al. wurden bei 10 Probanden langsame Augenfolgebewegungen durchgeführt mit zum Teil Objekt- und Eigenbewegungswahrnehmung. Das Aktivitätsmaximum der MT+-Region mit 200-300ms nach Beginn des Stimulus wird mit der Funktion der Erkennung von stationären Objekten als stationär, trotz einer Verschiebung auf der

Retina, in Verbindung gebracht (Thier, Haarmer et al. 2001). Eine Ähnlichkeit zu unserem Ergebnis zeigt eine MEG-Studie von Nishiike et al., bei der die Differenz zwischen der linearen Vorwärtsbewegung und der linearen Beschleunigung untersucht wurde: beim Ersteren sind vestibuläre Cortexareale im Allgemeinen involviert, beim Letzteren die hPIVC im Besonderen; die Latenz beträgt hierbei 300-400ms (Nishiike, Nakagawa et al. 2002) und ist somit leicht unterschiedlich im Vergleich zu unserem Ergebnis. Ein Nystagmus wurde hierbei jedoch nicht induziert, was gleichzeitig den Unterschied zu unserem Ergebnis begründen könnte.

Unsere Ergebnisse sowie vorhergehende Studien zusammenfassend, zeigen sich plausible Latenzen unter optokinetischer und vestibulärer Stimulierung der hPIVC von ca. 200 ms, die für einen vestibulären Beitrag zur okulomotorischen Steuerung sprechen.

7.5 Einfluss der Nystagmusrichtung

In der vorliegenden Studie kann ferner kein Einfluss der unterschiedlichen Nystagmus-Richtungen (optokinetisch-induzierter Nystagmus nach rechts und vestibulär-induzierter Nystagmus nach links) auf die hPIVC-Aktivierung festgestellt werden. Dies stimmt mit vorhergehenden Forschungsergebnissen überein: Friberg et al. maß eine Zunahme des regionalen zerebralen Blutflusses in der Region der posterioren Insel unter kontralateraler warmer (44°C) vestibulärer kalorischer Stimulierung. Später berichteten Bottini et al. (Bottini et al., 1994) sowie Vitte et al. (Vitte et al., 1996) mittels PET und fMRI Untersuchungen von einer kontralateralen Aktivierung der posterioren Insel nach Spülung mit kaltem Wasser. Unabhängig von der Richtung des Nystagmus wurde mittels fMRI während horizontaler und vertikaler optokinetischer Stimulierung bilateral eine hPIVC-Aktivierung mit einer rechts-hemisphärischen Dominanz beobachtet (Bucher, Dieterich et al. 1997; Dieterich, Bucher et al. 1998); (Fasold, von Brevern et al. 2002). Lediglich Naito et al. (Naito, Tateya et al. 2003) verwendeten in einer PET-Studie wechselnde kalt und warm Spülungen auf einer Ohrseite. Sie fanden, dass die rCBF-Zunahme während dieser kalorischen Stimulierung abhängig von der Richtung des Nystagmus war. Letztere Studie widerspricht unserem Ergebnis. Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Daten und die Mehrzahl der vorbestehenden Studienergebnisse, dass die

Nystagmusrichtung keinen Einfluss auf die hPVC-Aktivität hat. Als methodische Verbesserung könnten zukünftig zwei verschiedene Nystagmusrichtungen für nur eine Stimulusqualität intraindividuell verglichen werden.

8. Schlußfolgerung

Wir stellen fest, dass die Magnetenzephalographie zur Ermittlung der direkten neuronalen Aktivierung der zentralen vestibulären Regionen fähig ist. Zum ersten Mal konnte dies unter fortlaufenden Nystagmen untersucht werden, nachdem vestibulär und optokinetisch stimuliert wurde. Der humane parietoinsuläre vestibuläre Cortex (hPIVC) als Kern des vestibulären Cortex zeigt keinen wesentlichen Unterschied der Aktivität bezüglich der Richtung des Nystagmus oder der Stimulusqualität. Wir würden davon jedoch nicht die Schlussfolgerung ableiten, dass es keine eindeutigen Regionen für die vestibuläre und optokinetische Afferenz wie bei anderen Primaten gibt. Die hPIVC-Region könnte bei der Verarbeitung der Bewegungsrichtung nicht direkt mit einbezogen sein und es lässt sich nicht sicher sagen, was genau die Funktion der hPIVC ist. Doch stützt diese Studie mit einer induzierten Autovektion und einer ermittelten Latenz von 200ms nach Sakkadenende die These, dass der hPIVC einen vestibulären Beitrag zur okulomotorischen Steuerung leistet. Diese These steht nicht in Widerspruch (Dieterich, Bucher et al. 1998) mit sensorischen Funktionen der hPIVC wie der räumlichen Wahrnehmung und der subjektiven Vertikalität. Weitere Studien müssen diese bestehenden Fragen untersuchen, wobei das MEG ein neues und vielversprechendes Werkzeug in der vestibulären und okulomotorischen Forschung zu sein scheint.

9. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Aertsen, A., M. Erb, et al. (1995). Coherent assembly dynamics in the cortex: multi-neuron recordings, network simulations and anatomical considerations. Oscillatory Event-Related Brain Dynamics. C. Pantev, T. Elbert and B. Lütkenhöner. New York, Plenum Publishing: 59-84.
- Ahlfors, S. P., G. V. Simpson, et al. (1999). "Spatiotemporal activity of a cortical network for processing visual motion revealed by MEG and fMRI." J Neurophysiol **82**(5): 2545-55.
- Akbarian, S., O. J. Grusser, et al. (1994). "Corticofugal connections between the cerebral cortex and brainstem vestibular nuclei in the macaque monkey." J Comp Neurol **339**(3): 421-37.
- Andersen, R. A. and J. W. Gnadt (1989). "Posterior parietal cortex." Rev Oculomot Res **3**: 315-35.
- Andrä, W. and H. Nowak (1998). Magnetism in Medicin - A Handbook. Berlin, Weinheim, New York, Wiley-VCH Verlag GmbH.
- Balish, M. and R. Muratore (1990). "The inverse problem in electroencephalography and magnetoencephalography." Adv Neurol **54**: 79-88.
- Bertora, G. O. and J. M. Bergmann (1995). "Cortical responses of vestibular reactions measured by topographic brain mapping and vestibular evoked potentials." Acta Otolaryngol Suppl **520 Pt 1**: 126-9.
- Bottini, G., R. Sterzi, et al. (1994). "Identification of the central vestibular projections in man: a positron emission tomography activation study." Exp Brain Res **99**(1): 164-9.
- Brandt, T., P. Bartenstein, et al. (1998). "Reciprocal inhibitory visual-vestibular interaction. Visual motion stimulation deactivates the parieto-insular vestibular cortex." Brain **121**(9): 1749-1758.
- Brandt, T. and M. Dieterich (1999). "The Vestibular Cortex: Its Locations, Functions, and Disorders." Annals of the New York Academy of Sciences **871**(1): 293-312.
- Brandt, T., M. Dieterich, et al. (1994). "Vestibular cortex lesions affect the perception of verticality." Annals of Neurology **35**(4): 403-412.
- Bucher, S. F., M. Dieterich, et al. (1997). "Sensorimotor cerebral activation during optokinetic nystagmus. A functional MRI study." Neurology **49**(5): 1370-7.
- Buttner, U. and U. W. Büttner (1978). "Parietal cortex (2v) neuronal activity in the alert monkey during natural vestibular and optokinetic stimulation." Brain Res **153**(2): 392-7.
- Carter, N. and D. S. Zee (1997). "The anatomical localization of saccades using functional imaging studies and transcranial magnetic stimulation." Curr Opin Neurol **10**(1): 10-7.
- Cullen, K. E. and J. E. Roy (2004). "Signal Processing in the Vestibular System During Active Versus Passive Head Movements." J Neurophysiol **91**(5): 1919-1933.
- Deutschlander, A., S. Bense, et al. (2002). "Sensory system interactions during simultaneous vestibular and visual stimulation in PET." Hum Brain Mapp **16**(2): 92-103.
- Dieterich, M. and T. Brandt (2000). "Brain activation studies on visual-vestibular and ocular motor interaction." Curr Opin Neurol **13**(1): 13-8.
- Dieterich, M., S. F. Bucher, et al. (1998). "Horizontal or vertical optokinetic stimulation activates visual motion-sensitive, ocular motor and vestibular cortex areas with right hemispheric dominance. An fMRI study." Brain **121 (Pt 8)**: 1479-95.
- Dössel, O., B. David, et al. (1993). "A 31-channel SQUID system for biomagnetic imaging." Appl. Superconductivity **1**(10-12): 1813-25.
- Ducla-Soares, E. (1990). Modeling in Magnetencephalography. Advances in Neurology. S. Sato. New York, Raven Press. **54**.

- Elbert, T. (1998). Neuromagnetism. Magnetism in Medicine - A Handbook. W. Andrä and H. Nowak. Berlin, Wiley-VCH Berlin GmbH: 190-261.
- Fasold, O., M. von Brevern, et al. (2002). "Human vestibular cortex as identified with caloric stimulation in functional magnetic resonance imaging." Neuroimage **17**(3): 1384-93.
- Foerster, O. (1936). Sensible Kortikale Felder. Handbuch der Neurologie. O. Bumke and O. Foerster. Berlin, Springer-Verlag: 358-449.
- Fredrickson, J. M., P. Scheid, et al. (1966). "Vestibular nerve projection to the cerebral cortex of the rhesus monkey." Exp Brain Res **2**(4): 318-27.
- Grosbras, M. H., A. R. Laird, et al. (2005). "Cortical regions involved in eye movements, shifts of attention, and gaze perception." Hum Brain Mapp **25**(1): 140-54.
- Grüsser, O., M. Pause, et al. (1990). "Localization and responses of neurons in the parieto-insular vestibular cortex of the awake monkeys." J Physiol **430**: 559-583.
- Grüsser, O., M. Pause, et al. (1990). "Vestibular neurons in the parieto-insular cortex of monkey: visual and neck receptor responses." J Physiol **430**: 559-583.
- Grusser, O. J., M. Pause, et al. (1990). "Localization and responses of neurones in the parieto-insular vestibular cortex of awake monkeys (Macaca fascicularis)." J Physiol (Lond) **430**: 537-57.
- Grusser, O. J., M. Pause, et al. (1990). "Vestibular neurones in the parieto-insular cortex of monkeys (Macaca fascicularis): visual and neck receptor responses." J Physiol (Lond) **430**: 559-83.
- Guldin, W. and O. Grüsser (1996). The anatomy of the vestibular cortices of primates. Le Cortex Vestibulaire. M. Collard, M. Jeannerod and Y. Christen. Boulogne, France, Ipsen: 17-26.
- Guldin, W. O. and O. J. Grusser (1998). "Is there a vestibular cortex?" Trends Neurosci **21**(6): 254-9.
- Hauelsen, J., A. Bottner, et al. (1997). "[Effect of boundary element discretization on forward calculation and the inverse problem in electroencephalography and magnetoencephalography]." Biomed Tech (Berl) **42**(9): 240-8.
- Hauelsen, J., C. Ramon, et al. (1995). "On the influence of volume currents and extended sources on neuromagnetic fields: a simulation study." Ann Biomed Eng **23**(6): 728-39.
- Huonker, R. (2000). Magnetoencephalography - Verfahrensweisen bei der Lokalisierung von elektrischer Hirnaktivität. Jena.
- Huonker, R., H. Nowak, et al. (1996). Combined 3D neuromagnetic source imaging and MRI-scans. Visualization of Information Processing in the Human Brain: Recent Advances in MEG and Functional MRI. L. Hashimoto, Y. Okada and S. Ogawa, Elsevier Science B.V.
- Jeannerod, M. (1996). Identification of the central vestibular projections in man: a positron emission tomography activation study. Le Cortex Vestibulaire. Boulogne, Ipsen: 5-15.
- Karnath, H.-O. and M. Dieterich (2006). "Spatial neglect--a vestibular disorder?" Brain **129**(2): 293-305.
- Kastner, J., M. Fuchs, et al. (2000). Comparison between SVD and ICA as preprocessing tools for source reconstruction. Biomag2000, 12th Int. Conf. on Biomagnetism, Helsinki.
- Kawakami, O., Y. Kaneoke, et al. (2000). "Perception of apparent motion is related to the neural activity in the human extrastriate cortex as measured by magnetoencephalography." Neurosci Lett **285**(2): 135-8.
- Lancaster, J. L., M. G. Woldorff, et al. (2000). "Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping." Hum Brain Mapp **10**(3): 120-31.
- Lewine, J. and W. J. Orrison (1995). Magnetoencephalography and Magnetic Source Imaging. Functional Brain Imaging. J. Lewine and W. J. Orrison: 369-417.

- Menninghaus, E., B. Lutkenhoner, et al. (1994). "Localization of a dipolar source in a skull phantom: realistic versus spherical model." IEEE Trans Biomed Eng **41**(10): 986-9.
- Nagel, M., A. Sprenger, et al. (2006). "Parametric modulation of cortical activation during smooth pursuit with and without target blanking. an fMRI study." Neuroimage **29**(4): 1319-25.
- Naito, Y., I. Tateya, et al. (2003). "Cortical correlates of vestibulo-ocular reflex modulation: a PET study." Brain **126**(Pt 7): 1562-78.
- Nishiike, S., S. Nakagawa, et al. (2002). "Magnetic cortical responses evoked by visual linear forward acceleration." Neuroreport **13**(14): 1805-8.
- Nowak, H. and R. Huonker (1996). Multisensorikpraxis. H. Ahlers. Berlin, Springer.
- Ödkvist, L. (1974). "Projection of the vestibular nerve to the area 3a arm field in the squirrel monkey." Exp Brain Res **21**: 97-105.
- Okada, Y. (1983). Neurogenesis of evoked magnetic fields. Biomagnetism: An Interdisciplinary Approach. S. Williamson, G. Romani, L. Kaufman and I. Modena. New York, Plenum Press: 399-408.
- Pandya, D. N. and F. Sanides (1973). "Architectonic parcellation of the temporal operculum in rhesus monkey and its projection pattern." Z Anat Entwicklungsgesch **139**(2): 127-61.
- Penfield, W. and H. Jasper (1954). Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain. Boston, Little, Brown.
- Romani, G. (1989). Fundamentals of Neuromagnetism. Advances in Biomagnetism. Williamson. New York, Plenum Press: 33-46.
- Schwarz, D. W. and J. M. Fredrickson (1971). "Rhesus monkey vestibular cortex: a bimodal primary projection field." Science **172**(980): 280-1.
- Smith, B. (1960). "Vestibular disturbance in epilepsy." Neurology **10**: 465-469.
- Suzuki, M., H. Kitano, et al. (2001). "Cortical and subcortical vestibular response to caloric stimulation detected by functional magnetic resonance imaging." Brain Res Cogn Brain Res **12**(3): 441-9.
- Thier, P., T. Haarmeier, et al. (2001). "Cortical Substrates of Perceptual Stability during Eye Movements." Neuroimage **14**: 33-39.
- Wenzel, R., P. Bartenstein, et al. (1996). "Deactivation of human visual cortex during involuntary ocular oscillations. A PET activation study." Brain **119** (Pt 1): 101-10.
- Zschocke, S. (1995). Klinische Elektroenzephalographie. Berlin, Springer-Verlag.

10. Danksagung

Mein erster Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. O. W. Witte für die freundliche Überlassung des Themas und die fachliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit, die mir einen umfangreichen Einblick in die Techniken des wissenschaftlichen Arbeitens gewährt hat.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Dr. Stefan Hegemann und Dr. Ralph Huonker bedanken, die mir als Betreuer des Projektes jederzeit hilfreich zur Seite standen und stets alle Verständnisprobleme sowie technischen Schwierigkeiten mit viel Geduld aus dem Weg geräumt haben.

Auch bei den anderen Mitarbeitern des Biomagnetischen Zentrums der Universität Jena möchte ich mich für die Unterweisung in den verschiedenen Arbeitstechniken und ihre ständige Hilfsbereitschaft bedanken, und nicht zuletzt für die heitere, freundschaftliche Arbeitsatmosphäre.

Meinen Eltern danke ich, dass sie mir das Medizin-Studium ermöglicht und mich immer durch ihr Vertrauen und ihre Unterstützung ermutigt haben.

Meinen Freunden Peggy, Peter, Stephan danke ich für die vielen heiteren Stunden, die mir den nötigen Ausgleich zur Arbeit gegeben haben.

11. Lebenslauf

Persönliche Angaben

Adresse	Marcel Pawlowski Kiliansplatz 4 80339 München
e-mail	pawlowskima@gmail.com
Geburtsdatum	13.06.76
Geburtsort	Tichau/Polen
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	geschieden

Ausbildung

1983 – 1987	Grundschule Hannover
1987 – 1989	Orientierungsstufe Hannover
1989 – 1993	Gymnasium „Tellkampfschule“ Hannover
1993 – 1996	Wirtschaftsgymnasium Hannover, Abitur
1997 – 2004	Studium der Humanmedizin an der Universität Jena
Mai 2004	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und gleichzeitig Hochschulabschluss mit Gesamtnote „gut“ (1,99)
2004 – 2005	Tätigkeit als Assistenzarzt der Neurologischen Klinik der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg
Jan.-Dez. 2006	Tätigkeit als Assistenzarzt im Zentrum für Epilepsie Erlangen, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg
Jan.-Sept. 2007	Fertigstellung der Dissertation
Seit Okt. 2007	Tätigkeit als Assistenzarzt im Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München

Jena, 3. Februar 2009

12. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dr. S. Hegemann, Dr. R. Huonker,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 3. Februar 2009